SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

2016/2017

Manual 3

Diabetes em Dia

Assistência Farmacêutica Avançada

SERVIÇOS FARMACÊUTICOS . 2016/2017

Manual 3

Diabetes em Dia

AUTORES:

Cassyano J Correr, BPharm, MSc, PhD

Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná
Consultor Abrafarma - Projeto Assistência Farmacêutica Avançada
projetofarma@abrafarma.com.br

Wálleri Christini Torelli Reis, BPharm, MSc

Ambulatório de Atenção Farmacêutica do Hospital de Clínicas,
Laboratório de Serviços Clínicos e Evidências em Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

REVISÃO:

Thais Teles de Souza, BPharm, MSc

Ambulatório de Atenção Farmacêutica do Hospital de Clínicas,
Laboratório de Serviços Clínicos e Evidências em Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

Os autores agradecem aos membros do GTFARMA, farmacêuticos coordenadores e supervisores das Redes associadas à Abrafarma, bem como aos seus colaboradores, pela leitura, revisão e sugestões de melhoria feitas aos Manuais durante seu processo de elaboração. Muito obrigado!

MANUAL 3: DIABETES EM DIA

Copyright © 2016 © 2017 ABRAFARMA
Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa da ABRAFARMA.

ABRAFARMA - Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias
Alameda Santos, 2300 - Conj. 71 - São Paulo / SP
CEP 01418-200 | Tel.: (11) 4550-6201

EDITORAÇÃO:

practice editora

Practice Editora | Grupo Practice Ltda

Supervisão: Graziela Sponchiado | **Capa e projeto gráfico:** Raquel Damasceno

Diagramação: Guilherme Menezes | **Contatos:** contato@grupopractice.com.br

http://farmaceuticoclinico.com.br

FICHA CATALOGRÁFICA:

616.462
C824 Correr, Cassyano Januário
Manual 3: diabetes em dia / Cassyano Januário Correr,
Walleri Christini Torelli Reis. 1. ed. atualizada. Curitiba: Ed. Practice, 2016.
164 p. : il. (algumas color.) (Manual 3)

ISBN 978-85-68784-03-7

Inclui bibliografia

1. Diabetes. 2. Manuais. I. Reis, Walleri Christini Torelli.
II. Título.

Os autores deste manual empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas (p. ex., Anvisa, diretrizes e protocolos clínicos), de modo a se certificarem de que as informações contidas neste manual estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. Recomendamos que cada profissional utilize este manual como guia, não como única fonte de consulta.

Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis correções posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

SERVIÇOS FARMACÊUTICOS ABRAFARMA

AVISO AO LEITOR

Este manual possui caráter técnico-científico e destina-se exclusivamente aos profissionais farmacêuticos e colaboradores das Redes de Farmácias e Drogarias associadas a Abrafarma. Sua elaboração tem por objetivo apresentar diretrizes para a estruturação e performance dos serviços farmacêuticos nos estabelecimentos e, sob nenhuma hipótese, pretende substituir normas ou procedimentos estabelecidos na legislação sanitária ou profissional mais atual aplicável ao setor. A Abrafarma, bem como os autores, eximem-se de qualquer responsabilidade pelo mau uso deste recurso, bem como pela interpretação e aplicação de seu conteúdo feita por seus leitores.

SUMÁRIO

11	**A FARMÁCIA EM TRANSFORMAÇÃO**
13	**INTRODUÇÃO**
15	**PROGRAMA DIABETES EM DIA**
15	O que é o programa diabetes em dia?
16	Quais são os benefícios para os pacientes?
17	**PARTE 1: REVISANDO A DOENÇA**
17	O que é o diabetes?
18	Quais são as diretrizes clínicas mais importantes publicadas?
19	Quantos tipos de diabetes mellitus existem?
23	Como tudo parece acontecer
25	Quais são os fatores de risco para o diabetes tipo 2?
25	Fatores de risco metabólicos
25	Fatores de risco clínicos
30	Como prevenir o diabetes tipo 2?
32	O que é síndrome metabólica?
33	Diagnóstico da síndrome metabólica
34	Como é feito o diagnóstico do diabetes?
35	Organização Mundial da Saúde (OMS)
35	Associação Americana de Diabetes (ADA)
36	Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)
37	Quais são as complicações agudas do diabetes?
37	Crises hiperglicêmicas
38	Hipoglicemia
42	Quais são as complicações crônicas do diabetes?
43	Complicações Microvasculares

52 Complicações Macrovasculares

52 Abordagem terapêutica do risco cardiovascular

53 Como estratificar o risco cardiovascular no paciente diabético?

53 Como é o tratamento do diabetes tipo 2?

54 Quais são as medidas não-farmacológicas do diabetes tipo 2?

57 Como os macronutrientes devem ser estimados

59 Entendendo um pouco mais sobre carboidratos

61 O índice glicêmico dos alimentos

61 A utilidade dos adoçantes e edulcorantes

64 Que orientações sobre alimentação devo fazer na prática?

66 O Método do Prato

68 Quais são os medicamentos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2?

68 Antidiabéticos Orais (ADO)

68 Sulfonilureias

71 Glinidas

73 Inibidores da alfa-glucosidase

76 Biguanidas (Metformina)

80 Análogos do GLP-1

83 Inibidores da DPP-IV (Gliptinas)

85 Inibidores do SGLT2

90 Insulinas

100 Como escolher o esquema terapêutico?

103 Quais são as terapias recomendadas para as comorbidades?

105 Quais são as metas terapêuticas do tratamento do diabetes?

105 Controle da glicemia

112 Como realizar o rastreamento do diabetes na farmácia?

114 Adesão e persistência ao tratamento com antidiabéticos: Fatos e números

115 **PARTE 2: ATENDIMENTO DE PROTOCOLO**

116 **PASSO 1. ACOLHER**

116 Como identificar os clientes para o serviço?

117 Como a equipe da farmácia pode ajudar?

118 Como deve ser o local de atendimento?

119 **PASSO 2. AVALIAR**

119 Como fazer a avaliação do paciente?

124 **PASSO 3. ACONSELHAR**

124 Como fazer uma boa orientação ao paciente?

125 Qual deve ser o conteúdo da minha orientação?

125 Medidas para prevenção primária do diabetes (e doenças cardiovasculares)

125 Tratamento não-farmacológico do diabetes

126 Sobre o tratamento farmacológico do diabetes

127 Como é a declaração de serviço farmacêutico?

128 Como fazer o encaminhamento médico?

128 Quando é importante acompanhar o paciente?

130 O que é o diário de saúde?

134 **LEITURA RECOMENDADA**

135 **ANOTAÇÕES**

136 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS**

A FARMÁCIA EM TRANSFORMAÇÃO

Um dos maiores desafios da administração moderna é o de gerenciar o vazio, aquilo que não existe, inovar. É um grande desafio porque, no mundo imediatista e de busca pelo resultado em curto prazo no qual vivemos, não é fácil abstrair-se da realidade que bate à porta, dos problemas do dia-a-dia, e perguntar-se: "e se...?".

Como uma forma de ajudar suas redes associadas nesse exercício, a **Abrafarma** desenvolveu um método estruturado de pensar sobre práticas que ainda não existem em nosso país. Assim, realizamos anualmente pelo menos uma missão técnica internacional, que reúne no mínimo um representante de cada empresa, num exercício de "olhar junto" realidades distintas da brasileira. Viajamos para países como Canadá, Estados Unidos, Espanha, França e Inglaterra, para exercitar esse "olhar junto", que se constitui num conjunto de conversas estruturadas, visitas a empresas, workshops e participação de especialistas que ajudam este dedicado grupo a fazer as perguntas corretas e aprender métodos diferentes de fazer varejo. Foi assim, por exemplo, que o dermo-cosmético tornou-se realidade no Brasil. Após uma das nossas missões internacionais.

Esse "olhar estruturado" da **Abrafarma** tem se voltado, nos últimos anos, para o repensar do varejo farmacêutico, que observamos principalmente nos EUA: estabelecimentos que, além de ampla oferta de medicamentos, produtos de higiene, beleza e conveniências, tem repensado o papel do profissional Farmacêutico para entregar mais valor à sociedade. Se antes parecia distante da realidade brasileira, a Farmácia nos EUA está se reinventando, e nos dando uma lição de como ir além!

Para alcançarmos esse nível também no Brasil, precisamos repensar o papel do Farmacêutico, que deve ter função muito mais nobre do que entregar caixinhas de medicamentos ao usuário e esclarecer-lhes eventuais duvidas. Esse profissional pode colocar suas competências a serviço de uma proximidade maior com o paciente, agregando mais valor à sociedade. Assim, nasceu o ***Projeto Assistência Farmacêutica Avançada***, cuja primeira etapa de trabalho está sendo desenvolvida desde 2013. A iniciativa prevê a formatação inicial de oito novos serviços que podem ser prestados nas redes da Abrafarma, desde a imunização até clínicas de autocuidado.

É, portanto, com o objetivo de contribuir com a evolução do papel do Farmacêutico, e com esta Farmácia em Transformação no Brasil, que a Abrafarma lança este conjunto de manuais que serão a pedra fundamental de um "novo olhar" nessa área. Este material, elaborado sob supervisão direta do Prof. Cassyano Correr, que juntou-se à Abrafarma para burilar esta visão, também contou com o apoio inestimável dos membros do GT FARMA, nosso grupo incansável de Coordenadores / Supervisores Farmacêuticos. A todos o meu melhor obrigado.

Uma Farmácia em Transformação. É assim que nos enxergamos hoje. O vazio, nesse caso, já tem forma e pode ser preenchido, se assim o desejarmos. Temos um longo e belo trabalho pela frente.

Sérgio Mena Barreto
Presidente-Executivo da Abrafarma

INTRODUÇÃO

Os serviços farmacêuticos prestados em farmácias e drogarias tem por objetivo promover saúde, prevenir doenças e auxiliar na recuperação da saúde, por meio do uso racional dos medicamentos. Para que o máximo benefício com o tratamento seja alcançado, é necessário que todos os processos da farmacoterapia ocorram de forma ótima, desde a escolha terapêutica, a dispensação do medicamento, a utilização e adesão ao tratamento, até a observação dos resultados terapêuticos. As farmácias e drogarias, dada sua capilaridade e facilidade de acesso em todo país, são pontos estratégicos onde o farmacêutico pode prestar serviços que colaborem com a otimização da farmacoterapia, em estreita colaboração com os pacientes, médicos, e demais profissionais e serviços de saúde.

Do ponto de vista legal, avanços recentes firmam a farmácia como um lugar de referência da população para saúde, bem-estar e prestação de serviços. No âmbito sanitário, destaca-se a Resolução nº 44/09 da Anvisa, que há anos regulamenta a oferta de serviços de atenção farmacêutica nestes estabelecimentos, com objetivo de "prevenir, detectar e resolver problemas relacionados a medicamentos, promover o uso racional dos medicamentos, a fim de melhorar a saúde e qualidade de vida dos usuários". Mais recentemente, a Lei nº 13.021/14 definiu a farmácia como uma "unidade de prestação de serviços destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva". Esta lei, ainda, obriga o farmacêutico no exercício de suas atividades, a proceder o acompanhamento farmacoterapêutico, estabelecer protocolos de vigilância farmacológica de medicamentos [farmacovigilância], estabelecer o perfil farmacoterapêutico dos pacientes e prestar orientação farmacêutica aos mesmos. No âmbito profissional, destacam-se as Resoluções nº 585 e nº 586, de 2013, do Conselho Federal de Farmácia, sobre as atribuições clínicas do farmacêutico e a prescrição farmacêutica, que reforçam o dever deste profissional no que diz respeito as atividades assistências e de cuidado direto dos pacientes.

Esta coleção tem por objetivo fornecer as diretrizes para a oferta e manutenção de uma carteira de serviços, bem como instrumentalizar os profissionais para um trabalho técnico de alto nível. Este manual está organizando em duas partes principais. A primeira traz uma revisão sobre o diabetes, que reúne as principais evidencias sobre o manejo da doença. A segunda parte apresenta o protocolo clínico do serviço, com objetivo de padronizar procedimentos e estruturar o atendimento realizado pelo farmacêutico e equipe da farmácia.

Esperamos que você aprecie a leitura e que este material seja útil à sua prática profissional. Bom estudo!

Os autores

PROGRAMA DIABETES EM DIA

O que é o programa diabetes em dia?

O programa “Diabetes em dia” corresponde a um serviço oferecido nas farmácias e drogarias, a pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de diabetes.

Esse serviço visa colaborar para detecção rápida, orientação e encaminhamento de pessoas com alterações dos níveis glicêmicos, para diagnóstico médico e tratamento apropriado. Além disso, o programa é destinado a promover a educação dos pacientes sobre sua condição clínica e tratamento, dando suporte ao autocuidado e monitorando resultados terapêuticos ótimos.

Em um ambiente confortável e privado da farmácia, os pacientes com diabetes são atendidos pelo farmacêutico, que realiza uma avaliação da glicemia, da utilização de medicamentos, adesão ao tratamento e episódios de hipoglicemia, além de conhecer a história da doença, complicações e comorbidades. Os pacientes são então orientados de forma personalizada sobre seu tratamento e metas terapêutica, e recebem um relatório detalhado dos resultados da avaliação feita na farmácia, que pode ser compartilhado com o médico e outros profissionais de saúde.

Após esta avaliação, pacientes sob tratamento, farmacológico ou não-farmacológico, podem aderir a um programa de acompanhamento, durante o qual são feitas avaliações periódicas e orientação continuada sobre adesão ao tratamento, uso correto dos medicamentos e mudanças no estilo de vida. Estes encontros podem ser desde mensais até semestrais, dependendo da necessidade de cada paciente. Os atendimentos de retorno também podem coincidir com a aquisição mensal de medicamentos na farmácia.

Quais são os benefícios para os pacientes?

A prevalência do diabetes em todo mundo dobrou nos últimos 40 anos, e vem aumentando a cada ano em todos os países (1,2). Estimativas indicam que o diabetes afeta aproximadamente 382 milhões de pessoas em todo o mundo. Destas, 175 milhões não têm conhecimento da existência de sua doença, e mais de 80% dos pacientes vivem em países de baixa e média renda. No Brasil, estudos indicaram uma prevalência de DM na população adulta variando de 7,6% a 17,4%, aumentando conforme a faixa etária (3,4).

As complicações crônicas microvasculares do diabetes mellitus incluem a nefropatia, a retinopatia e a neuropatia. O pé diabético é outra complicação importante associada com a doença microvascular. Estas complicações possuem relação direta com os níveis glicêmicos. Assim, a melhoria do controle da glicemia tem o poder de reduzir de forma determinante o risco destas complicações. Dentre as complicações macrovasculares, observa-se uma aumento na incidência de doença aterosclerótica em pacientes com diabetes. O infarto agudo do miocárdio representa a causa de morte mais comum entre os pacientes. Neste caso, o controle glicêmico deve estar associado ao controle de outros fatores de risco, principalmente a hipertensão, a dislipidemia e o tabagismo.

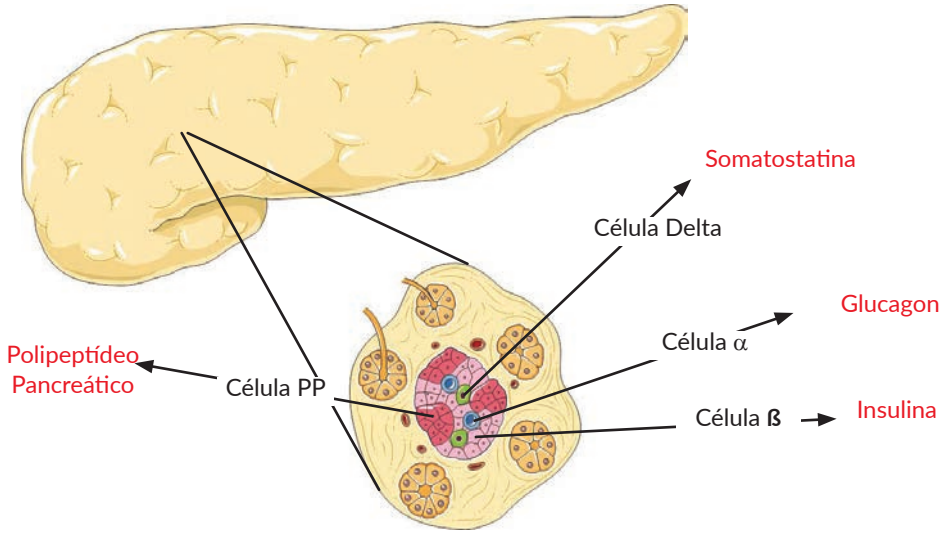
Dezenas de ensaios clínicos demonstram benefícios dos serviços farmacêuticos sobre os resultados de saúde em pacientes diabéticos. Estudos de revisão sistemática e meta-análises mostraram que a intervenção farmacêutica produz reduções adicionais na A1c entre 0,5% e 1,0% em comparação ao cuidado usual recebido pelos pacientes. Em termos comparativos, esta redução na A1c equivale à mesma eficácia de vários medicamentos antidiabéticos que estão no mercado, entre eles os inibidores da DPP-IV. Outros benefícios para os pacientes diabéticos incluem a melhoria no controle pressórico, no IMC, no colesterol total e no HDL-C. As intervenções abrangem o aconselhamento ao paciente, educação sobre a doença, monitoramento glicêmico, revisão e otimização da farmacoterapia, acompanhamento, entre outras (5).

PARTE 1 REVISANDO A DOENÇA

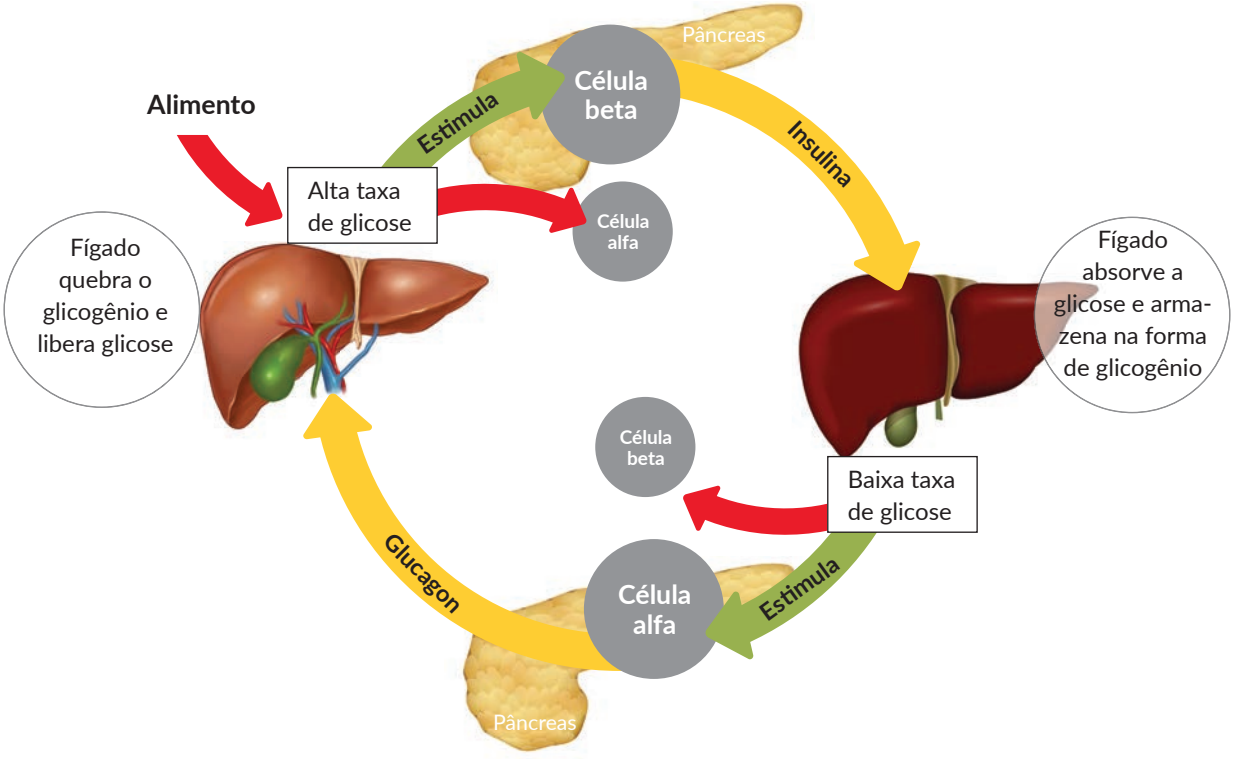
O que é o diabetes?

O termo diabetes mellitus descreve um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, caracterizado por hiperglicemia, resultante de insuficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina e/ou vários graus de resistência periférica à ação da insulina (6,7). Em outras palavras, o diabetes mellitus pode ocorrer basicamente em dois cenários diferentes: pela deficiência absoluta na secreção de insulina pelo pâncreas, presente no diabetes tipo 1, ou pela combinação entre uma resistência periférica à insulina e uma deficiência parcial de secreção de insulina, presente no diabetes tipo 2. A insulina é produzida e secretada pelas células beta, presentes nas ilhotas de Langerhans, no Pâncreas.

Ilhotas de Langerhans - Unidade Funcional do Pâncreas



Na fisiologia de uma pessoa sem diabetes, o carboidrato presente nos alimentos é absorvido no intestino, estimulando as células beta do pâncreas a secretarem insulina, e inibindo as células alfa de produzirem glucagon. O fígado recebe a glicose e armazena seu excedente na forma de glicogênio. A insulina age no fígado estimulando a formação de glicogênio e inibindo a produção hepática de glicose (gliconeogênese). Em situação de redução da glicemia, ocorre o processo inverso, com estimulação das células alfa para liberação do glucagon, que irá estimular o fígado a produzir glicose, de modo a restabelecer a glicemia basal. A insulina é um hormônio que possui papel importante no metabolismo da glucose, ácidos graxos e aminoácidos. O papel mais conhecido da insulina consiste na estimulação da captação de glicose pelas células, permitindo seu uso como fonte de energia. Entretanto, o papel da insulina é mais abrangente, e consiste em promover o armazenamento de energia, estimulando também a formação de glicogênio, triglicerídeos e proteínas.



Considerando este papel anabolizante desempenhado pela insulina, é possível prever o que ocorre quando há ausência de insulina ou ineficácia dos seus efeitos. As consequências metabólicas incluirão:

- Redução na captação da glicose pelo músculo, fígado e tecido adiposo;
- Aumento da produção hepática de glicose;
- Hiperglicemia, no jejum e no pós-prandial;
- Aumento na produção de ácidos graxos livres a partir da lipólise;
- Depleção de proteínas e aumento de aminoácidos plasmáticos.

Além disso, o excesso de ácidos graxos no plasma, associado à deficiência de insulina, promove a conversão hepática de ácidos graxos em fosfolipídeos e colesterol. Isso leva a um aumento da liberação de lipoproteínas pelo fígado. Essas alta concentração de lipídeos, especialmente colesterol, conduz a rápido desenvolvimento de aterosclerose em indivíduos com diabetes não controlado (6,7).

Quais são as diretrizes clínicas mais importantes publicadas?

O diabetes mellitus é uma das doenças mais estudadas do mundo. Existem dezenas de diretrizes, protocolos clínicos e manuais publicados, algumas vezes com abordagens ou recomendações discrepantes em relação às

melhores condutas para diagnóstico e tratamento. No plano internacional, as entidades mais representativas são a American Diabetes Association (ADA), o International Diabetes Federation (IDF) e a European Association for the Study of Diabetes (EASD), entre outras associações de endocrinologia e diabetologia, e a própria Organização Mundial da Saúde (OMS). Neste manual, procuramos reunir as principais recomendações de todas essas entidades.

No Brasil, o documento mais importante são as Diretrizes Brasileiras de Diabetes, publicadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)(8). Recomendamos fortemente que todo farmacêutico que se compromete a prestar serviços farmacêuticos a esses pacientes, tenha pleno conhecimento do conteúdo deste documento e suas recomendações. O mesmo pode ser obtido gratuitamente em www.diabetes.org.br.

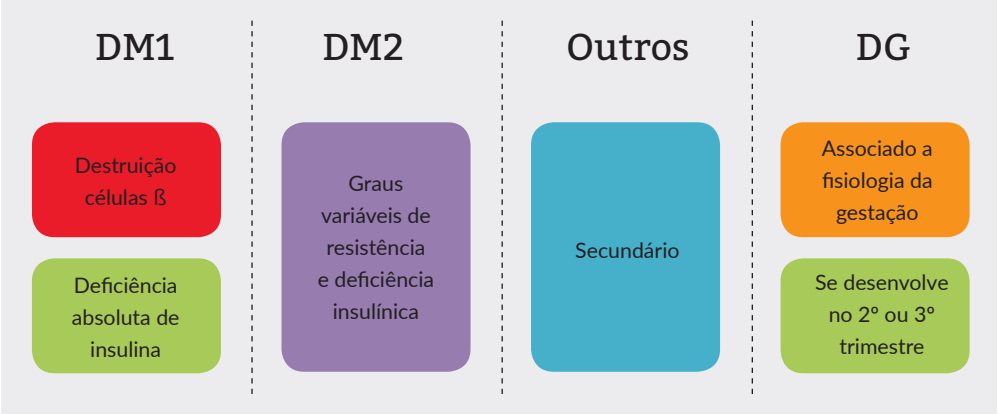
Quantos tipos de diabetes mellitus existem?

A classificação atualmente adotada pela SBD foi originalmente proposta pela OMS e pela ADA, e se baseia na etiologia da doença, incluindo quatro tipos ou classes:

- Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)
- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)
- Outros tipos específicos de DM
- Diabetes Gestacional

Existe ainda outra entidade denominada pré-diabetes, caracterizada por valores de glicemia de jejum ligeiramente alterados (maiores do que a normalidade, entretanto inferiores aos valores diagnósticos para diabetes) ou tolerância à glicose diminuída (anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga). O pré-diabetes não é considerado uma classe de diabetes, mas sim um importante fator de risco para a condição.

O grau de alteração da glicemia durante a história natural do diabetes evolui num processo geralmente silencioso, desde um estado de normoglicemia, passando pelo pré-diabetes, até atingir valores hiperglicêmicos condizentes com o diagnóstico. Esse processo ocorre em todos os tipos de diabetes, com diferenças na intensidade e velocidade dos eventos.



Diabetes tipo 1

O diabetes tipo 1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, levando a uma deficiência absoluta de insulina. Isto é geralmente devido à destruição autoimune das células beta (tipo 1A), entretanto, em menor dimensão pode não ter relação com a resposta imune, sendo considerado idiopático (tipo 1B) (6,7).

A forma mediada por processo autoimune atinge entre 5-10% do total de pacientes com diabetes. A velocidade de destruição das células ß pode ser bastante rápida em alguns indivíduos (principalmente crianças e jovens) e lenta em outros (principalmente adultos) (6,7). A forma lentamente progressiva que ocorre em adultos é chamada de diabetes latente autoimune do adulto (LADA) (7,9). O diabetes tipo 1 pode ocorrer também na oitava ou nona década de vida e, apesar de ser comumente associada a pacientes magros, a presença de obesidade não é incompatível com o diagnóstico (6,7).

Os pacientes com diabetes tipo 1 necessitam de tratamento com insulina diariamente, apresentam controle metabólico lábil e grande oscilação na glicemia e têm maior tendência à cetoacidose (6,7).

Diabetes Gestacional

O diabetes gestacional (DG) é definido como toda intolerância a carboidratos de intensidade variável, de início ou diagnóstico durante a gravidez, independentemente do tipo de tratamento utilizado para controle glicêmico ou da persistência do quadro quando finalizada a gestação (6,10).

No diabetes gestacional não ocorre aumento da prevalência de malformação congênita fetal, enquanto nas mulheres com diabetes prévio, a presença de hiperglicemia durante o período de organogênese pode favorecer o surgimento dessas complicações (11,12). A prevalência do DG varia de 1-14% conforme a população estudada e representa 90% de todas as gestações complicadas por diabetes (6,7).

O DG não controlado apresenta consequências para o desenvolvimento da gestação e em longo prazo para mãe e recém-nascido. Entre as complicações estão casos de hiperglicemia grave da gestante, requerendo tratamento insulínico imediato, pré-eclâmpsia, necessidade de parto cesáreo e fetos macrossômicos (recém-nascidos com

>4Kg), que podem apresentar hipoglicemia neonatal, hipocalcemia, policitemia [a] e hiperbilirrubinemia (13,14).

Fatores de risco para DG incluem obesidade, história pessoal de DG ou macrossomia, glicosúria ou história familiar de diabetes (7,15). Apenas em 8% dos casos são encontrados anticorpos anti-insulina, indicando semelhanças com diabetes tipo 1. A maioria dos casos, no entanto, está relacionada a uma resistência insulínica mais pronunciada e redução da função das células ß pancreáticas, semelhante ao que ocorre no diabetes tipo 2. A insulina produzida pela gestante não atravessa significativamente a placenta, dependendo o feto de sua própria produção pancreática. Por outro lado, a passagem da glicose da mãe para o feto é livre e contínua, fazendo com que uma hiperglicemia materna se traduza como hiperglicemia fetal. A produção de insulina do feto aumenta em resposta à hiperglicemia gerando crescimento fetal excessivo (7,16).

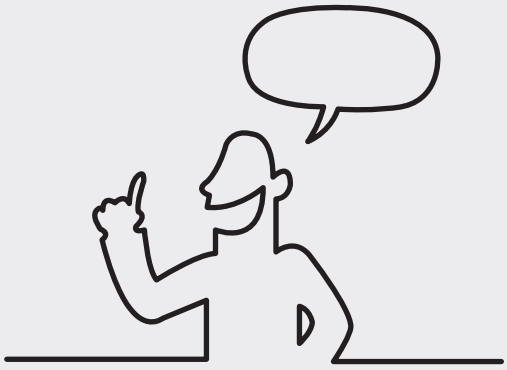
As recomendações existentes são pouco robustas quanto ao rastreamento para o DG, e baseiam-se principalmente em recomendações de especialista (7). A SBD recomenda que glicemia de jejum seja solicitada na primeira consulta pré-natal e que caso seu valor seja ≥ 126 mg/dl, define-se o diagnóstico de diabetes pré-gestacional. Caso a glicemia em jejum seja ≥ 92 mg/ dl e <126 mg/dl, é feito o diagnóstico de DG. Em ambos os casos, o resultado deve ser confirmado com uma segunda dosagem da glicemia de jejum. Caso a glicemia esteja < 92 mg/dl, a gestante deve ser reavaliada no segundo trimestre da gravidez, entre 24 e 28 semanas de gestação, por meio de teste oral de tolerância a glicose (TOTG). Neste caso, segundo a SBD, valem os valores de referencia indicados na Tabela 1.

TABELA 1. Critérios diagnósticos para diabetes gestacional no jejum e após sobrecarga com 75g de glicose

	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG, 2010) ADA /2011 SBD /2013-14
Jejum	≥ 92 mg/dl
1 hora	≥ 180 mg/dl
2 horas	≥ 153 mg/dl

*Um valor alterado já confirma o diagnóstico. ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

[a] A policitemia, também chamada eritrocitose, consiste no aumento do número de hemácias circulantes por volume de sangue, que é refletido pela elevação do hematócrito ou dos níveis de hemoglobina.



Recomendações para tratamento do Diabetes Gestacional (SBD):

- Antidiabéticos orais (glibenclamida e metformina) no diabetes gestacional tem sido utilizada em alguns países. Estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina e glibenclamida durante a gravidez, porém ainda existem dúvidas dos efeitos a longo prazo para a mãe e o filho;
- O uso de análogos de insulina de ação rápida, tais como a insulina aspart e lispro, é seguro durante a gravidez, propiciando um melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana é a primeira escolha entre as insulinas basais;
- O análogo de insulina de ação prolongada glargina tem-se mostrado seguro para utilização no diabetes gestacional, mas os relatos são de um número pequeno de casos e não permitem a sua indicação generalizada;
- O uso do análogo de insulina de ação prolongada detemir em gestantes com diabetes tipo 1 foi seguro e não inferior ao uso do NPH quanto ao controle glicêmico e à taxa de hipoglicemia. Faltam estudos em diabetes gestacional.

Outros tipos específicos de diabetes

Esta classe inclui causas menos frequentes de diabetes, respondendo por menos de 1% do total de casos. Inclui diabetes secundário ou relacionado a defeitos genéticos nas células ß ou na secreção de insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, fármacos diabetogênicos (veja detalhes em tratamento farmacológico), infecções, formas imuno-mediadas raras e outras síndromes genéticas. O subtipo mais comum é um defeito genético nas células ß conhecido como MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) (7). Destacam-se ainda as doenças do pâncreas exógeno como pancreatite associada a alcoolismo e uso de medicamentos hiperglicemiantes (7).

Diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais comum de diabetes, sendo responsável por 90-95% dos casos (6,7). A condição clínica é caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina, e deficiência parcial na secreção de insulina. Sua prevalência aumenta acentuadamente com o aumento dos graus de obesidade (17). Na última década os casos de diabetes apresentaram incremento alarmante, em grande parte ligado às tendências mundiais de obesidade e sedentarismo (18).

Compreender a fisiopatologia do DM2 não é uma tarefa fácil, pois diversos fatores estão envolvidos neste processo (19), predisposição genética e histórico familiar associados ao estilo de vida e fatores ambientais parecem ser os

mais importantes (6,7). Vale ressaltar que pacientes com DM2 apresentam uma combinação de vários graus de resistência à insulina e deficiência relativa de insulina, sendo provável que ambos contribuam para a condição (19,20).

Como tudo parece acontecer:

1. O processo patogênico que leva ao diabetes mellitus tipo 2 inicia-se por uma resistência persistente à ação da insulina em tecidos periféricos (fígado, músculos e tecido adiposo), acompanhada por uma hiperinsulinemia compensatória. A insulinorresistência (IR) ocorre quando os efeitos biológicos da insulina são menores que o esperado, tanto sobre a captação da glicose pela musculatura esquelética, quanto na supressão da produção hepática de glicose (glicogenólise e gliconeogênese). Os principais fatores que predispõem à IR são genéticos (história familiar de diabetes), a obesidade e o sedentarismo.

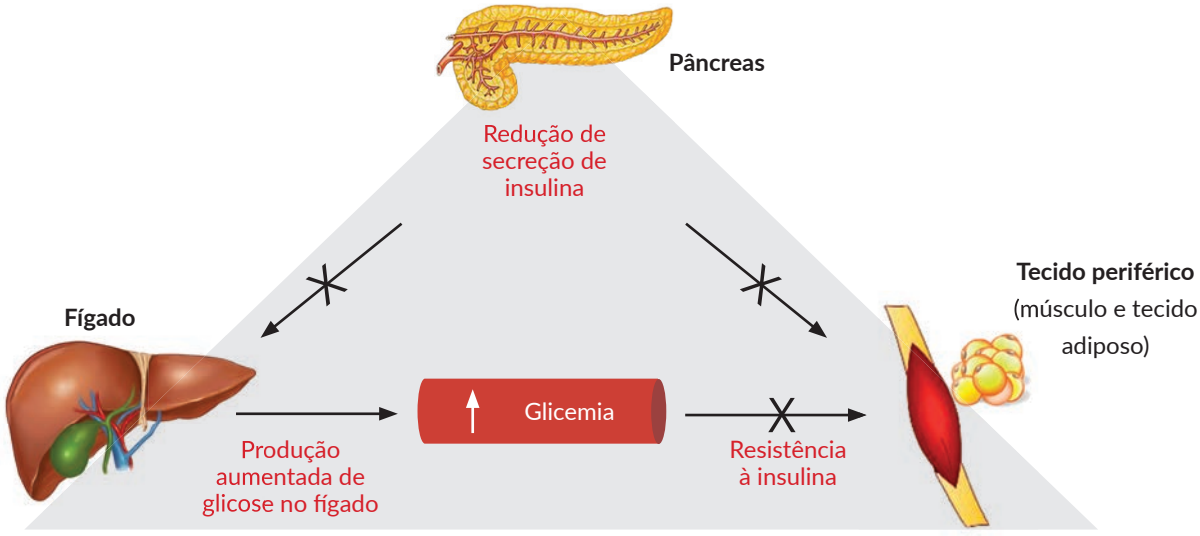
2. Com o passar do tempo, as ilhotas de Langerhans perdem gradualmente sua habilidade de responder às flutuações na glicemia. Há comprometimento da resposta pós-prandial de primeira fase de liberação da insulina e da supressão da produção hepática de glicose, o que leva a aumentos graduais nos níveis de glicemia pós-prandial, levando a intolerância à glicose.

3. A progressiva redução na secreção de insulina e aumento da resistência em tecidos-alvo, como músculos e fígado, afeta, então, a liberação basal de insulina e leva a um aumento absoluto na produção hepática de glicose. Quando essa produção hepática excede a quantidade utilização surge a hiperglicemia em jejum, ou glicemia de jejum alterada. Além disso, a própria hiperglicemia pode prejudicar a função das células ß e agravar a resistência à insulina (glicotoxicidade), levando a um ciclo vicioso de hiperglicemia causando agravamento do estado metabólico (21,22).

4. Além disso, hormônios sintetizados pelo intestino após a ingestão de glicose, conhecidos como “incretinas”, também podem estar relacionados à disfunção das células beta. Duas dessas substâncias, GIP e GLP-1, estimulam a síntese e secreção de insulina no pâncreas após ingestão de glicose da dieta. Em pacientes com diabetes tipo 2, as concentrações de GIP encontram-se normais, indicando resistência da célula beta a esse hormônio, e as de GLP-1 encontram-se reduzidas (21,22).

5. Outro mecanismo proposto consiste no acúmulo de Polipeptídeo Amiloide da Ilhota (PAI), também conhecido por amilina, na região intersticial das ilhotas podendo causar disfunção da célula beta. Essas substâncias são normalmente armazenadas e liberadas juntamente com os grânulos de insulina. Esses depósitos são encontrados na maioria, mas não em todos os pacientes com diabetes tipo 2 (22,23). Existem hipóteses de que esses pequenos agregados podem ser citotóxicos (22).

6. Finalmente, a redução no número de células beta das ilhotas não pode ser ignorada como fator que contribui à disfunção secretora de insulina. Em indivíduos com diabetes avançado essa pode chegar a 20-40%. Os fatores que levam a essa perda de massa permanecem não esclarecidos, podendo estar relacionados à redução da neogênese e aumento da apoptose (22).



Em geral, é importante ter em mente que os diferentes tipos de diabetes perpassam pelos mesmos estágios de alteração da glicemia, desde a normoglicemia até o diabetes propriamente dito. Diferencia-se o tempo transcorrido entre esses estágios, podendo ser de rápida evolução, como no diabetes tipo 1, ou de evolução mais lenta, como no diabetes tipo 2. A escolha do melhor tratamento para cada paciente relaciona-se diretamente com a tentativa de identificar em que estágio de evolução da doença encontra-se o paciente.

Tipos de diabetes e estágios de alteração da glicemia

	Normoglicemia		Hiperglicemia		
Estágio			Diabetes Mellitus		
Tipo de diabetes	Regulação normal da glucose	Intolerância à glucose ou glicemia de jejum alterada (Pré-diabetes)	Não requerendo insulina	Requerendo insulina para controle	Requerendo insulina para sobreviver
Tipo 1	←	←	←	←	→
Tipo 2	←	←	←	←	→
Outros tipos*	←	←	←	←	→
Gestacional	←	←	←	←	→

*Em casos raros, pacientes nessas categorias podem requerer insulina para sobreviver. Fonte: (7)

Quais são os fatores de risco para o diabetes tipo 2?

Fatores de risco metabólicos

O metabolismo da glicose anormal pode ser documentado anos antes do aparecimento de diabetes evidente. Embora o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 siga contínuo através de todos os níveis de glicemia anormal, quando classificados categoricamente, os indivíduos comprovadamente em maior risco incluem aqueles com glicose de jejum alterada (entre 100mg/dl e 126 mg/dl), tolerância à glicose diminuída (TOTG entre 140 mg/dl e 200 mg/dl), ou hemoglobina glicada entre 5,7% e 6,4% (24,25).

Fatores de risco clínicos

História familiar

Em comparação com indivíduos sem histórico familiar de diabetes tipo 2, os indivíduos com um histórico familiar (qualquer parente de primeiro grau) têm um risco duas a três vezes maior de desenvolver diabetes (26,27). O risco de DM2 é mais alto (de cinco a seis vezes) em pessoas com história familiar materna e paterna de DM2. O risco é provavelmente mediado pela genética, antropometria (índice de massa corporal [IMC], circunferência da cintura), e estilo de vida (dieta, atividade física, tabagismo) (26,27).

Etnia

Dados do estudo prospectivo Nurses' Health (NHS), coletados ao longo de 20 anos demonstraram que o risco de desenvolver diabetes em mulheres, corrigidos para o IMC, foi aumentado para os asiáticos, hispânicos e afro-americanos (risco relativo [RR] 2,26, 1,86 e 1,34, respectivamente) quando comparado com os brancos (28).

Obesidade

O risco de TGD ou diabetes tipo 2 aumenta com o aumento do peso corporal (29,30). O NHS demonstrou um risco cerca de 100 vezes maior de incidência de diabetes ao longo de 14 anos, em pacientes com IMC> 35 kg/m2 em comparação com aqueles com IMC <22 (31).

O risco de diabetes associado com o peso corporal parece ser modificado pela idade. Em um estudo de coorte

prospectivo com mais de 4000 homens e mulheres, > 65 anos de idade, o risco de diabetes associado com o IMC no mais alto tercil foi maior em pessoas com menos de 75 anos de idade, em comparação com aqueles de 75 anos ou mais (hazard ratio [HR] 4,0 versus 1,9) (32).

Distribuição da gordura corporal

A distribuição de excesso de tecido adiposo é outro importante determinante do risco de resistência à insulina e DM2. O grau de resistência à insulina e a incidência de DM2 são mais elevados nos indivíduos com obesidade central ou abdominal, mensurada através da circunferência abdominal (33,34). Gordura Intra-abdominal (visceral), em vez de gordura subcutânea ou retroperitoneal, parece ser de importância primária neste caso. As causas para esse fenômeno não são conhecidas (33,34).

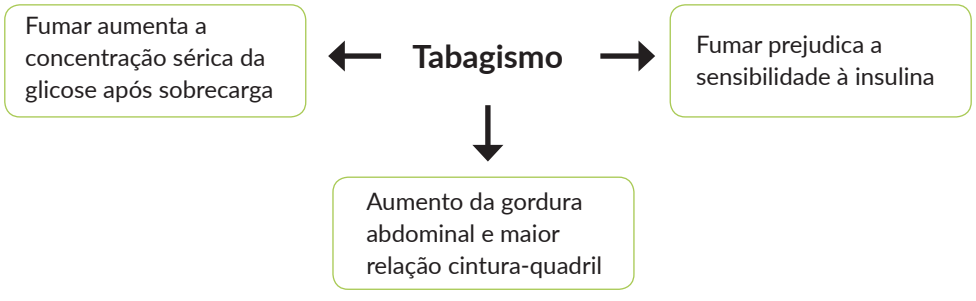
Estilo de vida

Embora a resistência à insulina e a secreção de insulina prejudicada em DM2 apresente um componente genético importante, eles também podem ser influenciados, de maneira positiva e negativa, por fatores comportamentais, como a atividade física, dieta, tabagismo, consumo de álcool, peso corporal, e duração do sono. Melhorar esses fatores de estilo de vida pode reduzir o risco de diabetes mellitus (35).

Atividade Física - Um estilo de vida sedentário reduz o gasto de energia e promove o ganho de peso, aumentando o risco de diabetes tipo 2. Entre os comportamentos sedentários, assistir televisão por períodos prolongados está consistentemente associado com o desenvolvimento de obesidade e diabetes (36). A atividade física de intensidade moderada reduz a incidência de novos casos de diabetes tipo 2, independentemente da presença ou ausência de TGD.

Tabagismo - Diversos estudos prospectivos têm levantado a possibilidade de que o tabagismo aumenta o risco de diabetes tipo 2 (37,38). Em uma meta-análise de 25 estudos prospectivos, os fumantes atuais apresentaram um risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2, em comparação com os não-fumantes (RR ajustado 1,4, 95% IC 1,3-1,6) (39). Esse risco parece ser correlacionado ao número de cigarros fumados por dia e anos/maço. Em outro estudo, o risco também foi aumentado para não fumantes que foram expostos ao fumo passivo, em comparação com indivíduos não expostos (38). Apesar de associação causal definitiva entre tabagismo e diabetes mellitus ainda não tenha sido estabelecida, esta é biologicamente possível, com base em uma série de observações (40,41).

Importância do tabagismo como fator de risco para diabetes



A duração do sono - Quantidade e qualidade do sono podem predizer o risco de desenvolvimento de DM2, como ilustrado pelos resultados de uma meta-análise de 10 estudos prospectivos (42). Comparado com aproximadamente oito horas/dia de sono, sono de curta duração (≤ 5 a 6 horas / dia) e longa duração (> 8 a 9 horas / dia) foram significativamente associados com um risco aumentado de diabetes (RR 1,28 e 1,48, respectivamente). Dificuldade em iniciar e manter o sono também foram associados com um aumento da incidência. Em um relatório posterior, do estudo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), com mais de 23 mil participantes de toda a Europa, curta duração de sono (<6 horas/dia, em comparação com 7-8 hora/dia) foi associada com um risco aumentado de doenças crônicas, incluindo DM2 (6,7 casos contra 4,2 casos por 1000 pessoas-ano, HR 1,44, 95% IC 1,10-1,89) (43). Contudo esse efeito foi atenuado pelo ajuste para o IMC e relação cintura-quadril (HR 1,08, 95% CI 0,82-1,42).

Padrões alimentares - padrões alimentares afetam o risco de diabetes mellitus tipo 2. O consumo de carne vermelha, carne processada, e bebidas adoçadas com açúcar está associada com um risco aumentado de diabetes, enquanto que o consumo de uma dieta rica em frutas, legumes, nozes, grãos e azeite está associada com um risco reduzido (44–46).

Outros fatores, tais como a deficiência de vitamina D, selênio e altas concentrações de ferritina podem ter relação com o risco de diabetes, mas esta ainda não está bem estabelecida (47). Além disso, uma série de condições médicas aumentam o risco de DM2, tais como: hipertensão, diabetes gestacional, síndrome dos ovários policísticos, hiperuricemia, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e síndrome metabólica (47).

Medicamentos - Um grande número de fármacos podem diminuir a tolerância à glicose. Estes atuam através da redução da secreção de insulina, aumento da produção hepática de glicose, ou promoção da resistência insulínica. Veja a seguir uma relação dos medicamentos que podem aumentar o risco de diabetes (48) (Tabela 2).

Tabela 2. Principais classes terapêuticas e medicamentos com potencial hiperglicemiante

CLASSE TERAPEUTICA	MEDICAMENTOS	MECANISMO
	Anti-infecciosos	
Fluorquinolonas	Gatifloxacino e moxifloxacina	Secreção de insulina alterada. Associação com a moxifloxacina é rara.
Antirretrovirais	Inibidores de protease Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa	Aumento a resistência periférica à insulina. Parte da síndrome metabólica associada a antirretrovirais.
Outros anti-infecciosos	Pentamidina	Alteração da função das células beta pancreáticas. Seguindo efeito hipoglicemiante inicial, a destruição das células beta pode ocorrer.
	Antipsicóticos 1° geração	
	Clorpromazina, perfenazina, outras fenotiazinas	Mecanismo não estabelecido. Parece envolver aumento da resistência à insulina e redução da secreção de insulina.

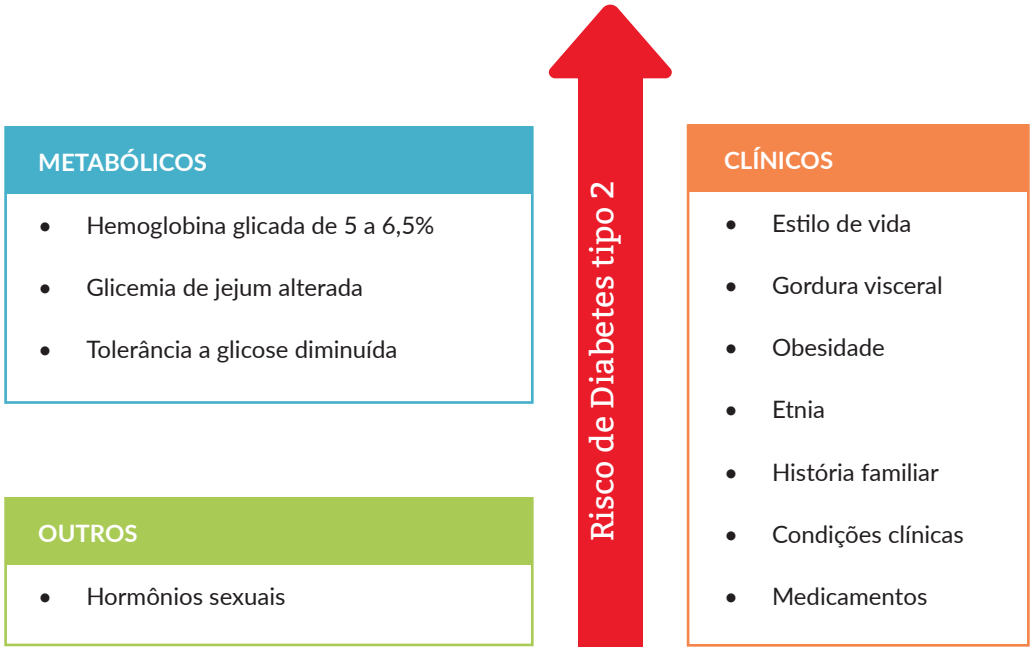
CLASSE TERAPEUTICA	MEDICAMENTOS	MECANISMO
Antipsicóticos 2º geração		
	Clozapina, iloperidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona	Mecanismo não estabelecido. Parece envolver aumento da resistência à insulina e redução da secreção de insulina.
Cardiovascular		
Betabloqueadores	Atenolol, metoprolol, propranolol	Redução da sensibilidade a insulina (efeito moderado). Carvedilol não parece diminuir a tolerância à glicose.
Hipolipemiantes	Niacina, estatinas	Niacina: Alteração do metabolismo hepático da glicose, provavelmente maior com a forma de liberação prolongada. Estatinas: Evidência de tolerância à glicose diminuída devido às estatinas (evidência conflitante, risco global parece baixo).
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida, clortalidona, clorotiazida, indapamida	Redução de potássio corporal pode levar a diminuição da secreção de insulina aumento da resistência à insulina. Efeito infrequentes com doses baixas (ou seja, hidroclorotiazida ≤25 mg ou equivalente). Suplementação de potássio pode atenuar o efeito.
Vasodilatadores	Diazóxido	Redução da secreção e sensibilidade a insulina e aumento da produção de hepática de glicose.
Vasopressores	Epinefrina, norepinefrina	Ativação de glicogenólise, gliconeogênese hepática aumentada, estimula a produção de glucagon e cortisol, inibindo a secreção de insulina.
Glicocorticoides sistêmicos		
Os glicocorticoides são uma causa particularmente comum de hiperglicemia clinicamente significativa induzida por medicamentos	Toda a classe	Multifatorial, incluindo o aumento da produção de glicose hepática, promoção da resistência à insulina, aumento da expressão de PPAR-gama.
Hormônios sexuais		
Contraceptivos orais	Contraceptivos com combinação de estrogênio-progesterona e apenas com progestina	Alteram o metabolismo da glicose hepática, aumentam a resistência periférica à insulina. Comprimidos de dose baixa (≤35 mcg de etinilestradiol) tem pouco efeito sobre o metabolismo de carboidratos na maior parte das mulheres.
Progestágenos	Acetato de megestrol	
Hormônios para o crescimento		
	Somatropina	Estimula a resposta contra-regulatória de produção de insulina.
Imunossupressores		
	Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	Redução da síntese e liberação de insulina

Outros

Amamentação - O aleitamento materno têm sido associado a menor risco de diabetes tipo 2. Como exemplo, em duas grandes coortes do estudo Nurses' Health (NHS), com dados prospectivos de 83.585 mulheres multíparas e retrospectivos de 73.418, cada ano adicional de amamentação reduziu o risco de diabetes de 14 a 15%. A redução do risco começou a se acumular com um mínimo de seis meses de lactação, e maior duração de aleitamento materno por gravidez foi associada a um maior benefício. A incidência de diabetes em mulheres com história de diabetes gestacional não foi afetada pela lactação (49,50).

Hormônios sexuais endógenos - níveis de hormônios sexuais endógenos podem influenciar o risco de diabetes tipo 2 de forma diferente em homens e mulheres. Uma revisão sistemática concluiu que, após o ajuste para o IMC, níveis elevados de testosterona estavam associados com um risco aumentado de diabetes tipo 2 em mulheres, mas uma diminuição do risco em homens (51). Diminuição dos níveis globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG) foi associada com um risco aumentado de diabetes tipo 2 (52).

Fatores de risco para diabetes tipo 2



Como prevenir o diabetes tipo 2?

As medidas de prevenção são mais importantes nas pessoas com alto risco para desenvolver diabetes, incluindo aqueles com glicemia de jejum alterada, tolerância a glicose diminuída, obesidade, parentes próximos com diabetes tipo 2, ou que são membros de determinados grupos étnicos (asiáticos, hispânicos e afro-americanos) (53).

As principais recomendações para a prevenção do diabetes tipo 2 residem nas modificações do estilo de vida, a fim de promover aumento dos níveis de atividade e perda de peso, e na terapia medicamentosa. A cessação do tabagismo também pode ser importante (6,54).

Abaixo, o resumo das recomendações para prevenção do diabetes:

- Todos os pacientes com alto risco da doença devem ser aconselhados quanto aos benefícios da perda de peso e aumento da atividade física. Reforço regular desses benefícios é importante para o cumprimento bem-sucedido. Pacientes que necessitarem e/ou quiserem um acompanhamento específico, podem ser encaminhados ao programa de perda de peso.

- Apesar de alguns estudos indicarem relação entre dieta e risco de diabetes, nenhuma dieta específica mostrou ser realmente eficaz. Os resultados mais promissores vem sendo obtidos com a dieta mediterrânea. Em geral, observou-se que uma alimentação saudável trará resultados se estiver acompanhada de atividade física e perda de peso.

- O benefício do exercício na prevenção da diabetes tem sido demonstrado em vários estudos. Uma meta-análise de 10 estudos prospectivos avaliando a relação entre atividade física e diabetes tipo 2 encontrou um menor risco de desenvolver diabetes com atividade física moderada regular, incluindo caminhada rápida, em comparação com o sedentarismo (risco relativo [RR] 0,69, 95% IC 0,58-0,83) (55). Os benefícios persistiram após ajuste para o IMC, sugerindo efeito independente do exercício sobre o metabolismo da glicose. Homens que combinaram exercício aeróbico e musculação apresentaram a maior redução no risco de diabetes (56).

- A terapia medicamentosa pode ser útil na prevenção do diabetes tipo 2 em pacientes de alto risco, para os quais as intervenções no estilo de vida falharam ou não foram sustentáveis (54). Várias classes de fármacos foram estudadas. Revisões sistemáticas, de ensaios clínicos randomizados e controlados, indicaram a redução significativa na incidência de diabetes com hipoglicemiantes orais e Orlistate (57,58). As evidências para a eficácia das estatinas, fibratos, estrogênio e anti-hipertensivos na prevenção de diabetes foram conflitantes e limitadas a análises secundárias de estudos de coorte (57).

- Glitazonas e inibidores da alfa-glucosidase demonstraram eficácia na prevenção do diabetes. Contudo, embora estes medicamentos retardem o aparecimento de diagnóstico de diabetes e, portanto, reduzam a duração da exposição a hiperglicemia, o benefício ou dano da intervenção, independente do efeito sobre a

hiperglicemia, deve ser considerado. Como um exemplo, o uso das glitazonas é limitado por eventos adversos (retenção de fluídos, aumento de peso, insuficiência cardíaca, possível infarto do miocárdio (IM) para a Rosiglitazona, e, risco de câncer de bexiga para Pioglitazona). Sendo assim, o uso dessa classe, para a prevenção da diabetes, pode levar a um saldo líquido de mais danos do que benefícios. Já os inibidores da alfa-glucosidase podem induzir a eventos gastrointestinais importantes e adesão inadequada a longo prazo.

- Metformina parece ser eficaz na redução do risco de diabetes tipo 2 em pacientes com pré-diabetes, embora seja menos eficaz do que intervenções em dieta e exercícios. A metformina parece ser particularmente eficaz em jovens, obesos, e mulheres com história de diabetes gestacional. Considerando que a metformina é relativamente barata e não apresenta eventos secundários graves em logo prazo, as diretrizes da ADA sugerem a metformina para prevenção do diabetes em indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes, principalmente em algumas populações (<60 anos de idade, IMC ≥ 35 kg/m2, mulheres com diabetes gestacional prévio) (24,59). Recomenda-se que pacientes tratados com metformina sejam monitorados, no mínimo, anualmente (A1C ou glicemia de jejum).

- Mudanças no estilo de vida, que são pelo menos tão eficazes, e podem ser mais baratas, do que a maioria dos medicamentos utilizados em estudos de prevenção, são considerados terapia preventiva de primeira linha (54,58).

NA PRÁTICA...

Todos os pacientes considerados de alto risco para diabetes, ou com pré-diabetes, devem ser orientados quanto:

- Benefícios da redução do peso (se sobrepeso ou obesidade) e da prática de atividades físicas regulares (150 minutos/semana) na prevenção do diabetes;

- Possíveis benefícios de uma dieta mediterrânea (alto consumo de frutas, legumes, cereais integrais, feijões, nozes e sementes; incluir azeite como fonte de gordura monoinsaturada; baixo a moderado consumo de vinho. Baixo ou moderado consumo de peixe, aves e produtos lácteos, e pequeno consumo de carne vermelha.);

- Necessidade de controle de comorbidades que aumentam o risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia, tabagismo, doença renal);

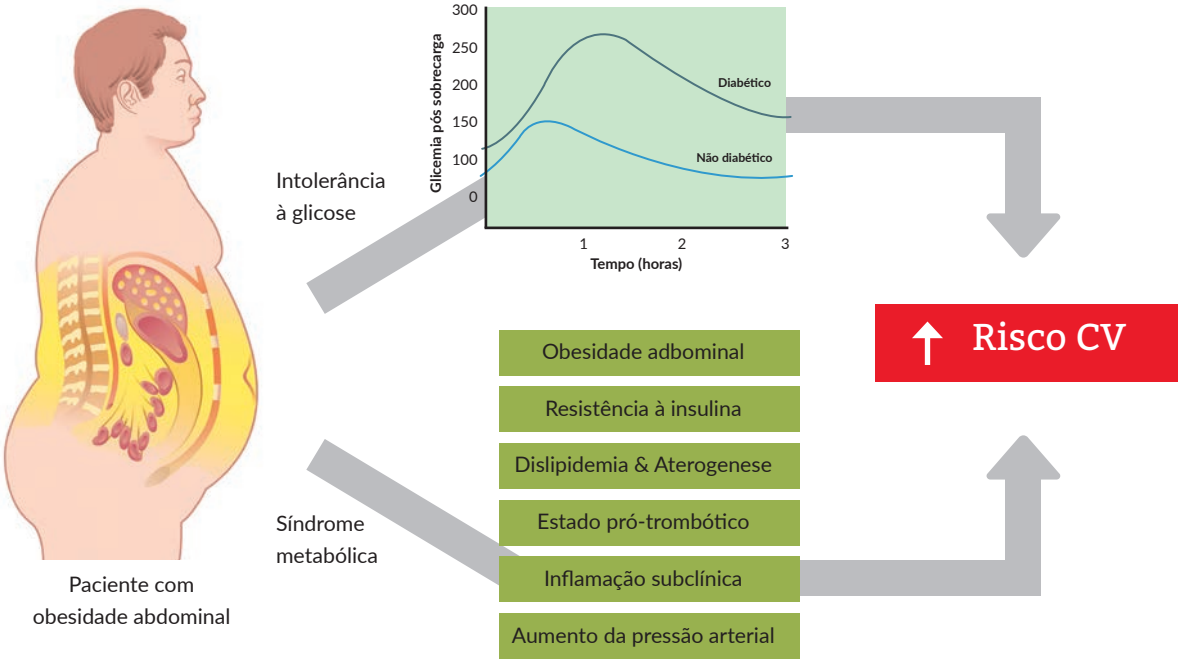
- Para os pacientes que não respondem as mudanças em hábitos de vida, a metformina pode ser uma alternativa, se houver prescrição médica.

O que é síndrome metabólica?

Síndrome Metabólica (SM) refere-se a coexistência de um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. Estes fatores incluem a obesidade abdominal, a hiperglicemia, a dislipidemia e a hipertensão (60,61).

A obesidade, em particular obesidade abdominal, está associada com a resistência a insulina e utilização de ácidos graxos, muitas vezes levando a diabetes mellitus tipo 2. A resistência à insulina, a hiperinsulinemia associada, a hiperglicemia, e as citocinas de adipócitos (adipocinas) também podem conduzir a disfunção endotelial vascular, hiperlipidemia, hipertensão e inflamação vascular, fatores que promovem o desenvolvimento de doença aterosclerótica cardiovascular (62,63). Pessoas com obesidade abdominal, mesmo com IMC em faixa normal ou de sobrepeso, apresentam riscos semelhantes (64,65).

Relação entre obesidade, síndrome metabólica, intolerância à glicose e risco cardiovascular



Diagnóstico da SM

Existem várias definições para a síndrome metabólica, levando a alguma dificuldade em comparar os dados a partir de estudos utilizando diferentes critérios. O National Cholesterol Education Program (NCEP / ATP III) é o mais utilizado e é a classificação adotada pela I Diretriz Brasileira sobre Síndrome Metabólica (66).

De acordo com este critério, a SM ocorre quando pelo menos três dos seguintes componentes são observados simultaneamente no paciente:

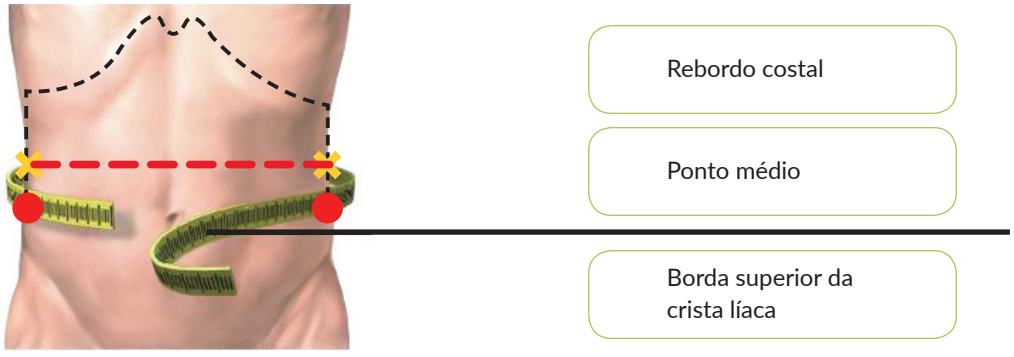
CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA
OBESIDADE ABDOMINAL, POR MEIO DE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL
Homens: >102 cm
Mulheres: > 88 cm
TRIGLICERÍDEOS ELEVADOS
≥ 150 mg/dl ou tratamento medicamentoso para condição
HDL-C BAIXO
Homens: < 40 mg/dl ou tratamento medicamentoso para condição
Mulheres: < 50 mg/dl ou tratamento medicamentoso para condição
PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA (SISTÓLICA OU DIASTÓLICA)
≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg ou tratamento anti-hipertensivo
HIPERGLICEMIA EM JEJUM
≥ 100 mg/dl ou tratamento medicamentoso para diabetes

Paralelamente, em 2005 a Federação Internacional de Diabetes publicou uma nova definição de SM para uso na prática clínica, essa classificação é adotada pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Nesta, para que uma pessoa seja considerada portadora de SM deve obrigatoriamente possuir obesidade central e apresentar pelos menos dois dos demais fatores. Os valores de referência de obesidade central podem mudar com a etnia e os critérios adotados nos EUA, e no Brasil, podem continuar sendo usados para propósitos clínicos (67). Veja quadro a seguir:

DEFINIÇÃO DE OBESIDADE ABDOMINAL	
HOMENS	
Brancos de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
MULHERES	
Brancas de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas	≥ 80 cm
Japonesas	≥ 90 cm

Para medida da circunferência abdominal, ou circunferência da cintura, considere as recomendações a seguir:

- Utilize fita antropométrica de uso profissional.
- Fique em pé de frente para o paciente, também em pé. peça que levante os braços em ângulo de 90º.
- Passe a fita por detrás do paciente, no ponto médio entre o rebordo costal e a crista ilíaca, na altura aproximada do umbigo.
- Assegure-se de que a fita tenha um contato adequado com a pele ao longo de todo perímetro, sem apertar.
- Faça a medida durante uma respiração normal, com abdômen relaxado.



Como é feito o diagnóstico do diabetes?

O diabetes tipo 2 apresenta uma evolução lenta e assintomática e, por isso, frequentemente é subdiagnosticado. Em pacientes com fatores de risco, a proporção de não diagnóstico pode variar de 30% a 90% entre os países e alguns estudos mostram que para cada diabético identificado há outra pessoa não diagnosticada (68,69). No Brasil acredita-se que perto de 50% dos pacientes portadores de diabetes não saibam da existência da doença (6).

O diagnóstico de diabetes mellitus é facilmente estabelecido quando um paciente apresenta sintomas clássicos de hiperglicemia (sede, poliúria, perda de peso, visão embaçada) e tem um valor de glicemia casual igual ou superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L)(6,7).

Outros critérios diagnósticos foram desenvolvidos com base na associação observada entre os níveis de glicemia e o risco de desenvolver retinopatia. Valores de glicemia de jejum (GJ) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), valores ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) após teste oral de tolerância a glicose (TOTG), ou valores de hemoglobina glicada (HbA1c ou A1C) ≥ 6,5% (48 mmol/mol) estão associados com um aumento da prevalência de retinopatia. O diagnóstico de diabetes em um indivíduo assintomático pode ser estabelecido com qualquer um destes critérios. Um resultado anormal deve ser confirmado através da repetição do mesmo teste (6,7). A glicemia laboratorial e a hemoglobina glicada são os exames de referência para o diagnóstico. A glicemia capilar, apesar de sua utilidade para o rastreamento da doença, não deve ser utilizada para fins diagnósticos (leia sobre a utilidade da glicemia capilar para rastreamento do diabetes na farmácia).

Organização Mundial da Saúde

A Organização Mundial da Saúde em 2006 definiu a diabetes como uma GJ ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou duas horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Em 2011, a OMS concluiu que um valor de A1C de ≥ 6,5% (48 mmol/mol) pode ser utilizado como um teste de diagnóstico para diabetes. Um valor de <6,5% não exclui diabetes diagnosticado através de níveis de glicemia (70).

Tolerância à glicose diminuída (IGT) foi definida como a glicemia em jejum >100 mg/dl e <126 mg/dl (7,0 mmol / L), e uma glicose 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e <200 mg/dL (11,05 mmol/L) (71). Glicemia de jejum alterada é definida como uma glicemia em jejum de 110 a 125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/L).

Associação Americana de Diabetes (ADA)

Em 2003, a Associação Americana de Diabetes recomendou o uso dos níveis de GJ (sem ingestão calórica por pelo menos oito horas) ou teste de tolerância oral à glicose (75g) para diagnosticar o diabetes (71). A ADA define valores normais de glicemia plasmática <100 mg/dl, e a partir desse limiar, glicemia de jejum alterada é definida, indicando um alto risco para desenvolvimento de diabetes, apesar desse critério ainda não ter sido oficializado pela OMS, já existe uma recomendação da Federação Internacional de Diabetes (IDF) acatando o ponto de corte. Em 2009, um Comitê Internacional de Peritos recomendou a utilização de um valor de A1C de ≥ 6,5% (≥ 48 mmol/mol) para diagnosticar diabetes (72), e a ADA, EASD (Associação Europeia para o Estudo da Diabetes) e a OMS reafirmaram a decisão (7,70).

CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE DIABETES E PRÉ-DIABETES, SEGUNDO A ADA
1. HbA1c ≥ 6,5%. O teste deve ser realizado em um laboratório, utilizando um método certificado pelo national glycohemoglobin standardization program, e padronizado para o ensaio *diabetes control and complications trial*.
OU
2. Glicemia em jejum ≥126 mg/dL (7,0 mmol/L). O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos oito horas
OU
3. Glicemia após 2 horas em teste oral de tolerância a glicose (TOTG) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). O teste deve ser realizado como descrito pela Organização Mundial de Saúde, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 gramas de glicose anidra dissolvida em água.
OU
4. Glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica.
Pré-diabetes ou risco aumentado para desenvolvimento de diabetes
5. Glicemia em jejum 100-125 mg/dL (5.6 a 6.9 mmol/L) [glicemia de jejum alterada]
6. Glicemia após 2 horas em TOTG de 140 a 199 mg/dL (7.8 to 11.0 mmol/L) [tolerância à glicose diminuída]
7. HbA1c 5,7% a 6,4% (39 a 46 mmol/mol)

Na ausência de hiperglicemia sintomática inequívoca, o diagnóstico da diabetes deve ser confirmado em dia subsequente por reteste, repetindo o mesmo teste para confirmação. No entanto, se dois ensaios diferentes (por exemplo, GJ e HbA1c) estão disponíveis e são concordantes para o diagnóstico de diabetes, testes adicionais não são necessários. Se dois testes diferentes são discordantes, o teste positivo para o diagnóstico de diabetes deve ser repetido para confirmar o diagnóstico definitivo (73).

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)

A SBC corrobora com os critérios diagnósticos estabelecidos pela ADA, no que tange a glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e glicemia 2 horas pós-carga em TOTG ≥ 200 mg/dL entretanto, devido a possível variabilidade laboratorial da HbA1c e suas limitações em condições e populações específicas, como a presença de anemias e hemoglobinopatias (6,74) e seus valores superiores em afrodescendentes (75), recomenda que o diagnóstico seja preferencialmente baseado nos valores plasmáticos de glicemia.

Recomendações para não utilização e utilização com cautela da HbA1c para diagnóstico de diabetes

Quando não utilizar HbA1c para diagnóstico:

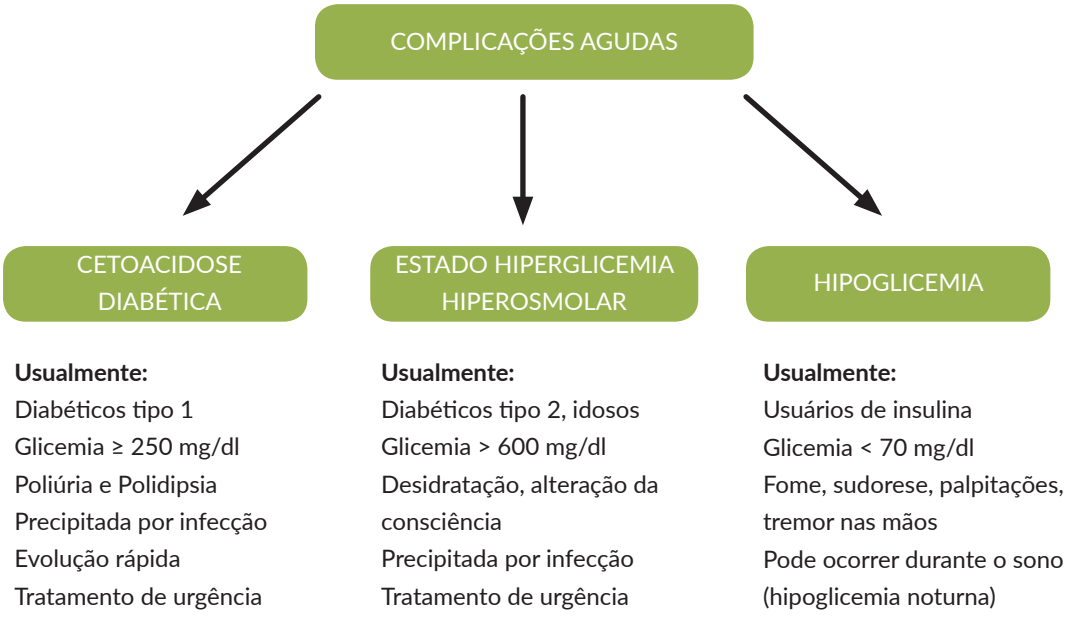
- Todas as crianças e jovens
- Gravidez atual ou recente (<2 meses)
- Suspeita de diabetes tipo 1, em qualquer idade
- Curta duração dos sintomas de diabetes (<2 meses)
- Pacientes com alto risco de diabetes que estão gravemente doentes
- Pacientes em uso recente de medicamentos que possam causar aumento rápido da glicemia, tais como corticosteroides ou antipsicóticos
- Dano pancreático agudo ou cirurgia de pâncreas
- Insuficiência renal
- Pacientes em tratamento para a infecção pelo HIV

Seja cauteloso ao pedir ou interpretar HbA1c

- Paciente tem ou pode ter hemoglobina anormal
- Paciente anêmico (qualquer causa)
- Paciente com alteração da vida útil dos glóbulos vermelhos (por exemplo, pós-esplenectomia)
- Paciente com recente transfusão sanguínea

Quais são as complicações agudas do diabetes?

As complicações agudas mais importantes são as crises hiperglicêmicas (incluindo a cetoacidose diabética [CD] e o estado hiperglicêmico hiperosmolar [EHH]) e a hipoglicemia. Esta última surge amiúde pelo uso de medicamentos hipoglicemiantes, principalmente insulina, agravado por deficiências nos mecanismos de restabelecimento da glicemia (76).



Crises hiperglicêmicas

As crises hiperglicêmicas advém da descompensação metabólica e estão fortemente ligadas à deficiência de insulina. Esta deficiência, associada com níveis elevados de hormônios contrarreguladores, estimula a produção hepática de glicose, gerando hiperglicemia, e promove lipólise e cetogênese, resultando em cetoacidose. A hiperglicemia e hipercetonemia induzem diurese osmótica, levando a desidratação (77,78).

A CD tende a ocorrer em pacientes com diabetes tipo 1, que produzem pouca ou nenhuma insulina. O EHH, em comparação, é mais comum em pacientes idosos com diabetes tipo 2, com deficiência secretória parcial de insulina (79). Essa distinção não é absoluta, uma vez CD também pode ocorrer em pacientes com diabetes tipo 2

O fator precipitante mais comum no desenvolvimento da CD e EHH é a infecção. As infecções mais frequentes são a pneumonia e as do trato urinário, com 30-50% dos casos. Outros fatores podem ser acidente vascular cerebral, abuso de álcool, pancreatite, infarto do miocárdio, trauma e medicamentos. Os principais medicamentos que podem contribuir para um quadro de descompensação aguda do diabetes são os corticosteroides, alfa- e betabloqueadores, pentamidina, agentes simpatomiméticos e diuréticos, especialmente quando excessivamente usados em pacientes idosos (80).

O diagnóstico e tratamento dos quadros de crise hiperglicêmica são realizados em unidades de urgência e emergência hospitalares. Os exames diagnósticos podem incluir glicemia, glicosúria, cetonúria, eletrólitos, gasometria arterial e hemograma. O tratamento é hospitalar e fundamenta-se na correção dos distúrbios endócrino-metabólicos, hidroeletrolíticos e ácido-básicos do paciente (76).

No caso da CD, a hiperglicemia encontra-se >250 mg/dl e o quadro clínico clássico inclui história de poliúria, polidipsia, e perda de peso a despeito de polifagia. O paciente tende a evoluir para vômitos, dor abdominal, desidratação e alteração sensorial. A duração dos sintomas é relativamente curta, variando de horas a alguns dias (81). Outros sintomas comuns são dor abdominal, diminuição da peristalse, rubor facial, fadiga, câimbras e, em raros casos, hipotermia associada a sepse (82). Há ainda presença de cetonúria e cetonemia.

O EHH é mais comum em pacientes com diabetes tipo 2 e ocorre em uma frequência de 17 casos por 100.000 pessoas/ano, correspondendo a 1 de cada 1000 admissões hospitalares. A taxa de mortalidade é de aproximadamente 15%, aumentando com avanço da idade (76,78).

Nestes casos, a manifestação de poliúria, polidipsia, perda de peso, fadiga, visão borrada e câimbras desenvolve-se progressivamente em período de dias a semanas. Os sinais clínicos são de desidratação, sem acidose grave ou cetose. Um terço dos pacientes pode apresentar crise convulsiva focal ou generalizada. A ocorrência de febre também é comum, mesmo na ausência de infecção (82).

"Os idosos com diabetes mal controlado são mais suscetíveis a desenvolver EHH, e os sinais e sintomas de desidratação e confusão mental podem ser confundidos com demência senil"

No EHH, há uma secreção residual de insulina que minimiza a cetose, mas não é suficiente para controlar a hiperglicemia. Isso leva a desidratação severa e prejuízo da função renal, determinando uma redução na excreção de glicose (83). Esses eventos, combinados com a presença de um fator de estresse, resultam em uma hiperglicemia mais grave que na CD, > 600mg/dl (84). Além disso, a ingestão inadequada de líquidos contribui para a característica hiperosmolaridade sem cetose. O quadro atinge ainda, em grau variável, o sistema nervoso central. O paciente típico dessa complicação é, geralmente, idoso e chega à unidade de emergência por acentuação das alterações de consciência, crises convulsivas e sintomas sugestivos de acidente vascular cerebral. Os sinais de desidratação grave, levando a alterações sensoriais graves e choque circulatório, são evidentes ao exame físico do paciente (82).

Hipoglicemia

A hipoglicemia é uma complicação iatrogênica frequente, principalmente em pacientes utilizando insulina, mas que também pode ocorrer em usuários de hipoglicemiantes orais, principalmente sulfonilureias.

Em pacientes com diabetes, hipoglicemia é definida como todos os episódios de glicemia anormalmente baixa (com ou sem sintomas) que expõem o indivíduo a risco. Recomenda-se que as pessoas com diabetes devem se

preocupar com a possibilidade de hipoglicemia em um nível de glicemia capilar ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L) (85). Este valor de corte tem sido debatido, com alguma evidência favorecendo um valor de <63 mg/dL (3,5 mmol/L), para evitar excesso de classificação de hipoglicemia em pacientes assintomáticos (86).

Em indivíduos não diabéticos, quedas nos níveis de glicemia desencadeiam uma sequência organizada e hierarquizada de eventos compensatórios:

1. Supressão da liberação de insulina quando os níveis baixam a menos de 80 mg/dl, com consequente redução da utilização periférica e aumento na produção hepática de glicose.
2. A liberação de glucagon pelas células alfa e adrenalina iniciam a partir de aproximadamente 68 mg/dl, promovendo mais produção hepática de glicose, por meio da gliconeogênese e glicogenólise.
3. Cortisol e hormônio de crescimento são liberados na hipoglicemia prolongada, tendo pouco papel na contra-regulação aguda.
4. Valores entre 50 e 60 mg/dl ativam o sistema nervoso central levando a sintomas autonômicos de alarme como fome, sudorese, palpitações, formigamento, tremor e ansiedade, fundamentais para identificação da hipoglicemia pelo paciente.
5. Estes sintomas tendem a levar o indivíduo a se alimentar e são os últimos recursos antes do início dos sintomas de neuroglicopenia: visão borrada, dificuldade na fala, sensação de desmaio, retardo cognitivo, confusão mental, vertigem, sonolência e irritabilidade.

QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS?

HIPOGLICEMIA LEVE

- FOME
- PALIDEZ
- FRAQUEZA
- TREMORES
- ANSIEDADE
- TAQUICARDIA
- SUOR INTENSO

HIPOGLICEMIA MODERADA

- TONTURAS
- ESQUECIMENTO, RACIOCÍNIO LENTO
- CEFALEIAS
- IRRITABILIDADE, CHORO
- MARCHA DESCOORDENADA
- SONOLÊNCIA

HIPOGLICEMIA GRAVE

- DISCURSO CONFUSO
- AGRESSIVIDADE
- INCONSCIÊNCIA
- CONVULSÕES
- COMA

Em pacientes com diabetes tipo 1, ou diabetes tipo 2 em estágios avançados, os mecanismos de contra-regulação podem estar prejudicados. Ocorre que episódios frequentes de hipoglicemia reduzem as respostas hormonais e os sintomas de alarme das hipoglicemias seguintes. Este fenômeno pode levar a um ciclo vicioso de episódios recorrentes de hipoglicemia, sem ocorrência de sintomas de alarme, chamada também de hipoglicemia associada a falha autonômica (87). Nestes casos, a melhor opção de manejo é prevenir as hipoglicemias por um período de 2-3 semanas, o que é suficiente para melhorar a resposta contra-regulatória autossômica. Outra alternativa é otimizar o tratamento com insulina, buscando manter os níveis glicêmicos fora da área de risco (88).

A hipoglicemia tende a ocorrer em 2-3% dos pacientes utilizando insulina e é <1% entre os que utilizam hipoglicemiantes orais. No tratamento com metformina ou dieta, a incidência é de 0,1% e 0,03%, respectivamente. A hipoglicemia é mais frequente em diabéticos tipo 2 quando a ingesta calórica é insuficiente, após atividade física intensa, após ingestão de álcool ou quando se utilizam hipoglicemiantes em associação. Os sintomas podem ser mais difíceis de reconhecer em idosos e usuários de betabloqueadores (89). Enquanto num jovem os sintomas tendem a surgir a partir de 60mg/dl, em idosos estes podem aparecer somente abaixo de 50 mg/dl (90).

Representação esquemática dos valores de glicemia necessários para desencadear respostas de contra-regulação, e as consequências fisiológicas da hipoglicemia

A hipoglicemia noturna é uma preocupação importante em pacientes diabéticos, particularmente em diabetes tipo 1, e deve ser investigada naqueles que apresentam pesadelos frequentes, sudorese noturna ou cefaleia matinal.

Esses episódios de hipoglicemia noturna podem desencadear uma hiperglicemia matutina de rebote, resultante da liberação de hormônios contrarreguladores. Este fenômeno é conhecido como efeito Somogyi e foi relatado pela primeira vez na década de 50. Essa hiperglicemia pode ser agravada pela ingestão excessiva de carboidratos após episódio hipoglicêmico. Vários autores têm, entretanto, refutado a existência do efeito Somogyi e atribuído a hiperglicemia matutina ao chamado fenômeno do alvorecer (Dawn phenomenon). Este relacionado a uma redução na sensibilidade da insulina que ocorre nas primeiras horas do dia, sem ocorrência de hipoglicemia noturna (91). Estes autores propõem que em pacientes sob uso de insulina noturna, deve-se suspeitar de hipoglicemia noturna quando a glicemia de jejum estiver abaixo de 100mg/dl e deve-se verificar a glicemia capilar durante a madrugada (geralmente às 3:00 AM) para confirmação. Por outro lado, a hiperglicemia matutina resultante do fenômeno do alvorecer irá requer aumento da dose da insulina intermediária ou de ação lenta utilizada durante a noite (92). Por isso é importante confirmar se existe hipoglicemia noturna, antes de decidir baixar a dose da insulina noturna.

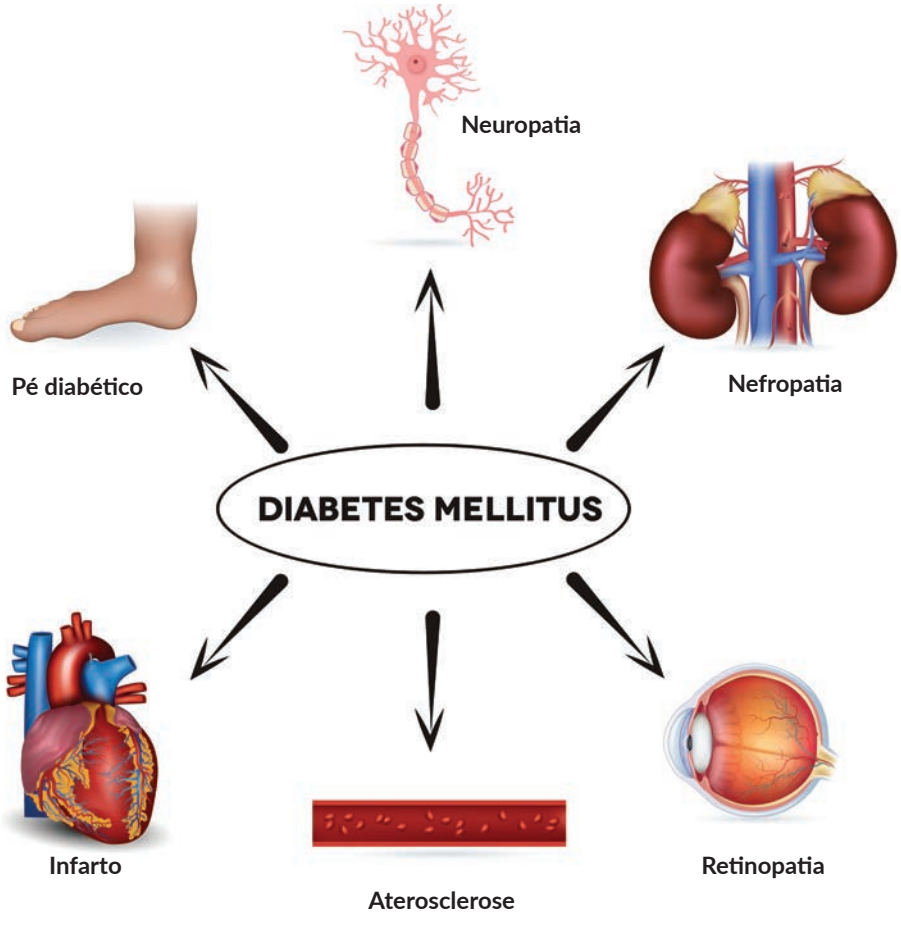
E SE MEU PACIENTE TIVER HIPOGLICEMIA NA FARMÁCIA?

- Para manejo da hipoglicemia, devem ser observados os sintomas do paciente e esta deve preferencialmente ser confirmada por teste de glicemia capilar.
- O tratamento em pacientes com nível de consciência preservado consiste na administração de tabletes de glicose via oral ou carboidratos de absorção rápida tais como balas, suco de frutas com açúcar, refrigerantes, mel, açúcar puro, entre outros. Quinze a vinte gramas é normalmente suficiente para elevar a glicose no sangue em uma faixa de segurança, sem indução de hiperglicemia (153).
- Para pacientes inconscientes, caso os familiares disponham de kit para injeção de glucagon (intramuscular ou subcutânea), essa pode ser a alternativa. Apesar das evidências conflitantes, a maioria dos especialistas recomendam a aplicação de açúcar diretamente sobre a mucosa oral do paciente, massageando a fim de promover a absorção local (259).
- A sequência do atendimento deve ser hospitalar e incluirá administração de glicose hipertônica EV ou glucagon 0,1mg IM, se necessário. A resposta ao tratamento geralmente é imediata e as funções cognitivas devem estar completamente restabelecidas após 30-45 minutos da administração de glicose ou glucagon (153).

Quais são as complicações crônicas do diabetes?

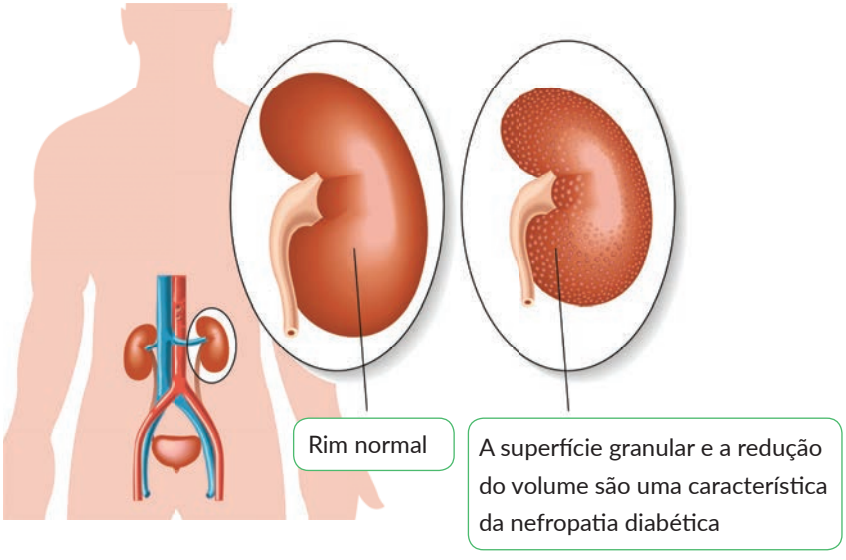
A morbimortalidade relacionada ao diabetes é em sua maior parte consequência de doenças vasculares (macrovasculares e microvasculares). As complicações microvasculares (microangiopatias) incluem a nefropatia, retinopatia e neuropatia e as macrovasculares (macroangiopatias) os eventos coronarianos, cerebrais e vasculares periféricos. A incidência destes últimos vem aumentando, proporcionalmente ao aumento na expectativa de vida e tempo de evolução do diabetes. A doença cardiovascular, particularmente o infarto do miocárdio, é a principal causa de morte em diabéticos (93). A aterosclerose é responsável por aproximadamente 80% da mortalidade nesses pacientes e mais de 75% das hospitalizações por complicações. A mortalidade por doença arterial coronariana é 3 a 10 vezes superior em pacientes com diabetes tipo 1 (94,95), 2 vezes maior em homens e 4 vezes maior em mulheres com diabetes tipo 2 (96,97). A incidência de insuficiência cardíaca congestiva também é maior em pacientes diabéticos.

Há uma relação direta entre os níveis de glicemia e o desenvolvimento de complicações crônicas, principalmente a microangiopatia. Estudos epidemiológicos de grande porte como Steno Study (98), Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (99), e UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (100) demonstraram que mudanças no controle glicêmico em longo prazo reduzem a probabilidade de ocorrência de complicações em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2.



Nefropatia

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa de doença renal crônica em pacientes iniciando terapia renal substitutiva (diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante) e está associada a aumento na mortalidade cardiovascular. Classicamente, é definida pela presença de aumentos importantes de albumina na urina, denominada nefropatia clínica (excreção urinária de albumina superior a 300 mg/dia em urina de 24 horas, ou acima de 300 mg/g de creatinina em amostra aleatória de urina). A presença de pequenas quantidades de albumina na urina é chamada microalbuminúria e é marcador precoce para o desenvolvimento de doença renal crônica em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 (101,102).



O rastreamento para nefropatia diabética deve ser iniciado em diabéticos tipo 2 já no momento do diagnóstico, já que ~7% desses pacientes já apresentarão ND. O exame para diagnóstico é a dosagem da albumina em amostra isolada de urina, colhida da primeira urina da manhã ou durante a consulta médica, ou urina de 24 horas. O uso de amostra de 24h apresenta como desvantagens maior chance de erros na coleta ou contagem do tempo. Os resultados de albuminúria podem acompanhar alterações clínicas, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial. Pode-se utilizar também a razão entre a albuminúria e creatinina em amostra casual de urina. Resultados de microalbuminúria de 30-300 mg/dia (urina de 24 horas) ou > 30 mg/g (razão albuminúria/creatinina em amostra isolada de urina) em pacientes com DM2 caracterizam risco de nefropatia (Tabela 3). Caracterizam também alto risco cardiovascular, principalmente se o paciente tiver também hipertensão (103).

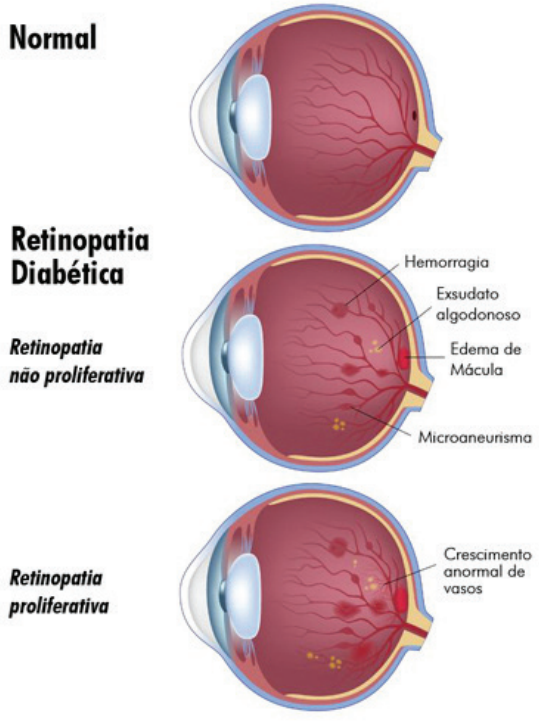
Amostra casual de urina - Concentração de albumina	≥ 14 mg/l
Amostra casual de urina - Índice albumina-creatinina	≥ 30 mg/g
Amostra de urina de 24h	≥ 30 mg

A abordagem terapêutica de prevenção e tratamento baseia-se no controle rigorosos de glicemia e pressão arterial (104). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e antagonistas da angiotensina II apresentam efeitos protetores renais bem estabelecidos, reduzindo a albuminúria (105). Outras estratégias importantes incluem o uso de hipolipemiantes, especialmente estatinas, ácido acetilsalicílico para prevenção de trombose e interrupção do tabagismo (106). A restrição da ingesta proteica e/ou a seleção da origem da proteína ingerida também apresentam efeitos benéficos na evolução da nefropatia, devendo o paciente ser orientado por especialista (107). Com tratamento adequado e precoce é possível conter a evolução da nefropatia evitando que o paciente necessite terapia renal substitutiva.

Retinopatia

A retinopatia diabética é uma complicação crônica do DM que, após 20 anos de duração da doença, ocorre em 99% dos pacientes com diabetes tipo 1 e em 60% dos pacientes com diabetes tipo 2. Níveis de glicemia e pressão arterial elevados, junto com longo tempo de duração do DM, são os principais fatores de risco (108). A cegueira é a principal consequência da retinopatia, mas a incidência de catarata, glaucoma e doença córnea também são maiores em pacientes com diabetes e contribuem para a evolução à cegueira (109).

A retinopatia tende a permanecer assintomática durante toda a evolução da complicação e só manifestará sintomas geralmente no final do processo. Por isso, a realização do exame de fundo de olho anualmente é parte essencial do acompanhamento de pacientes com diabetes a fim de detectar alterações precoces. A retinopatia progride de um quadro não-proliferativo, normalmente limitado à retina e que não interfere com a visão. Se não tratada, essa retinopatia pode evoluir para proliferativa, que pode levar a cegueira (109,110).



O exame oftalmológico completo, incluindo a oftalmoscopia (direta e indireta) e a biomicroscopia da retina sob midríase medicamentosa, é fundamental para a detecção e estadiamento da retinopatia. A documentação fotográfica (retinografia) também é importante para a detecção e avaliação da progressão da doença e dos resultados do tratamento (111).

O tratamento da retinopatia por meio de fármacos é controverso e não utilizado rotineiramente (112). Entre os medicamentos já estudados estão a somatostatina e análogos, interferon, inibidores da proteína quinase C e da aldol

 redutase, rosiglitazona, talidomida e triancinolona por injeção intra-vítrea.

Até o momento, a fotocoagulação é o tratamento comprovadamente eficaz na redução da perda de visão (113). O procedimento consiste na coagulação da retina com um raio laser de comprimento de onda específico. A fotocoagulação à laser é capaz de prevenir a perda visual progressiva, ainda que não seja capaz de reverter a acuidade visual já comprometida. No Brasil, estudos mostram que os pacientes procuram tratamento apenas em fases avançadas do problema e apresentam acentuado desconhecimento sobre retinopatia diabética, tratamento a laser e gravidade da afecção. O sentimento predominante de medo de tratamento também reforça a ideia de que caberia aos serviços responsáveis por encaminharem a tratamento esclarecer que as dificuldades iniciais são compensadas pela manutenção por mais tempo de níveis adequados de visão e que a acuidade visual atual não é indício seguro de ausência de retinopatia ou seja, não assegura manutenção da visão por prazos mais longos (111–114).

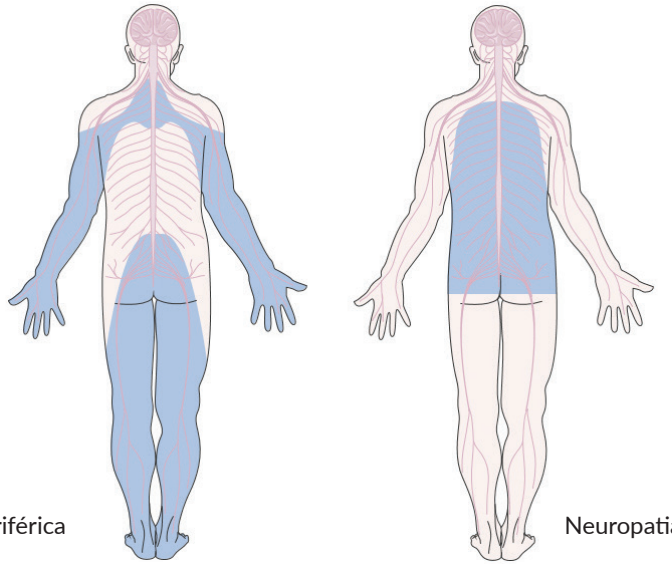
Do ponto de vista clínico, é importante não confundir sinais da retinopatia com os sintomas de visão turva que podem ocorrer em diabéticos durante os quadros de hiperglicemia. O aumento substancial da glicemia pode se refletir em aumento da glicose no humor aquoso, prejudicando a visão. Este é um quadro que costuma se reverter com o controle da glicemia.

Neuropatia

A polineuropatia diabética é a complicação mais frequente e tem sua prevalência aumentada de acordo com o tempo de diagnóstico (6). Estima-se que cerca de 50% dos pacientes diabéticos pode manifestar polineuropatia simétrica ou síndrome do túnel do carpo (caracterizada por dor, alterações da sensibilidade ou formigamentos no punho), 5% neuropatia autonômica pura e 1% neuropatia proximal assimétrica (115).

Os tipos primários de neuropatias diabéticas são sensoriomotores e autonômicos. Pacientes podem apresentar somente um tipo de neuropatia ou desenvolver combinações. As polineuropatias diabéticas são classificadas em difusas e focais ou multifocais. Os sintomas gerais da neuropatia diabética podem ser musculares, sensoriais, cardiovasculares, gastrointestinais, geniturinários ou dermatológicos. Dificuldade de dirigir à noite, depressão, ansiedade, distúrbios do sono e alterações cognitivas também podem estar relacionados. Pacientes com neuropatia autonômica podem ainda não apresentar sintomas de alarme durante quadro hipoglicêmico (116).

Neuropatias Diabéticas



Neuropatia periférica

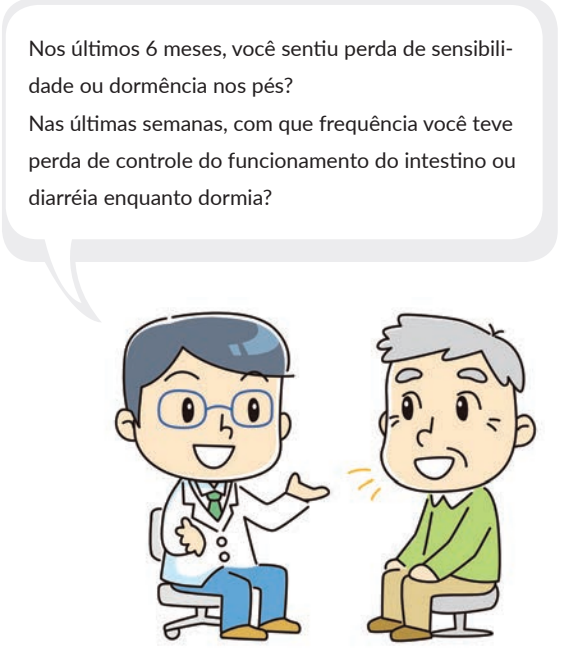
Neuropatia autonomica

FORMAS	QUADRO CLÍNICO
I. Polineuropatia difusa	
Condições relativamente estáveis	
Polineuropatia distal simétrica	Dormências, queimação no pés, sensação de picadas, agulhadas e dores lancinantes, geralmente piores à noite. Dor neuropática diabética.
Polineuropatia autonômica	Ressecamento da pele em extremidades, hipotensão postural, sudorese principalmente nos pés, redução do reflexo fotomotor e miose, retenção urinária, dificuldade na ereção (disfunção erétil), disfunção sexual feminina, gastroparesias (plenitude pós-prandial, diarreias episódicas, constipação, incontinência fecal)
Sintomas episódicos	
Neuropatia da caquexia diabética	Perda de peso, hipersensibilidade do toque, dor em pontada, pior à noite. Depressão, anorexia e disfunção erétil.
Neuropatia hiperglicêmica	Parestesias e dores distais transitórias atribuídas à hiperglicemia.
Neuropatia induzida por tratamento	Ver texto.
II. Polineuropatias focal e multifocal	
Neuropatia proximal diabética*	Dores intensas na região lombar, quadril, coxa ou cintura escapular. Dor intensa em queimação ou dormência, particularmente na face anterior da coxa.
Neuropatias truncais	Mais frequente em pacientes > 50 anos. Dor súbita e intensa no tronco ou parede abdominal, geralmente unilateral.
Neuropatias cranianas	Paralisia súbita unilateral de nervo oculomotor. Paralisação dos músculos intrínsecos do globo ocular, com preservação do diâmetro ocular.
Mononeuropatias	Paralisia em membros superiores ou inferiores.

* Também chamada radiculoplexopatia lombossacral diabética, síndrome de Bruns-Gasland ou amiotrofia diabética.
Fontes:(6,117)

Alguns medicamentos podem causar sintomas de neuropatia. A amiodarona pode causar miopatia, neuropatia e hipotireoidismo; as estatinas, neuropatia de fibras finas; os antidepressivos tricíclicos utilizados para o tratamento da dor podem causar, embora raramente, neuropatia periférico (6).

A identificação precoce dos sintomas e encaminhamento ao médico especialista é indispensável para adequado diagnóstico e tratamento. O diagnóstico médico baseia-se no exame clínico, tempo máximo de percepção vibratória e testes neurológicos quantitativos ou semi-quantitativos de sensibilidade (6). Duas perguntas simples podem ser aplicadas pelo farmacêutico para identificar suspeita de neuropatia (veja ilustração).



Os pacientes com sintomas suspeitos de neuropatia irão precisar de atendimento por especialista (endocrinologista). O tratamento das neuropatias inclui controle glicêmico e metabólico, tratamento sintomático da dor e o tratamento da neuropatia autonômica. A redução da hemoglobina glicada com o tratamento intensivo se relaciona com a redução do aparecimento da neuropatia diabética, bem como com o atraso na sua progressão (118,119).

Entre os fármacos mais utilizados para tratamento da dor neuropática diabética estão os antidepressivos tricíclicos, particularmente a amitriptilina. Um problema desse grupo de medicamentos são as reações adversas como hipotensão postural, sedação, ganho de peso, arritmias cardíacas e efeitos anticolinérgicos, que limitam seu uso em idosos (6). Outros medicamentos utilizados são anticonvulsivantes, como a carbamazepina, gabapentina e a pregabalina, derivados opioides e venlafaxina. A terapia pela via tópica com creme de capsaicina ou lidocaína podem ser utilizadas, ainda que alguns autores refiram baixa efetividade (6).

Principais opções de tratamento da dor neuropática e aspectos clínicos a serem monitorados.

FÁRMACO	DOSE/DIA	MONITORAR
Amitriptilina	25-150 mg	Estado mental, PA ortostática, pulso (micção em homens)
Nortriptilina	10-150 mg	Idem
Imipramina	25-150 mg	Idem
Gabapentina	900-1800 mg	Estado mental
Carbamazepina	200-800 mg	Estado mental, hemograma
Tramadol	50-400 mg	Estado mental, cefaleia, sintomas gastrointestinais
Codeína	60-360 mg**	Estado mental

*Formulação de liberação imediata. Fonte (6)

A neuropatia autonômica é uma condição importante a ser avaliada. Ela pode ser a causa de hipotensão ortostática em pacientes diabéticos, principalmente aqueles usuários de anti-hipertensivos. É fundamental avaliar se há ou não hipotensão ortostática, podendo ser utilizados para o tratamento meias ou calças elásticas, elevação de cabeceira do leito (30 cm), ou quando necessário, fludrocortisona 0,1 a 0,4 mg/dia. Metoclopramida, domperidona, loperamida e difenoxilato podem ser utilizados para manejo dos distúrbios gastrintestinais (6).

Disfunção erétil

A frequência de disfunção erétil é significativamente mais elevada em pacientes portadores de diabetes em comparação à população geral, variando de 6% a mais de 75% dos pacientes, de acordo com a idade (120,121). É definida como a incapacidade masculina em alcançar e/ou manter uma ereção suficientemente adequada para uma atividade sexual satisfatória (6,122).

No diabético, o mecanismo que sinaliza o estímulo erétil pode ser afetado por alterações vasculares, neurológicos, hormonais e psicológicas. Entre os fatores que levam à disfunção estão a neuropatia autonômica, aterosclerose em artérias de grande calibre e glicação das fibras elásticas da musculatura lisa peniana, microangiopatia e lesão endotelial, a depressão e perda da libido (122,123). Os níveis de testosterona também podem estar reduzidos no diabético, devido à obesidade, o que reduz a ação da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), culminando em disfunção erétil (6).

Alguns medicamentos também podem precipitar ou agravar o quadro de disfunção erétil. Esses são utilizados comumente para tratar condições concomitantes ao diabetes e, quando possível, podem ter sua dose reduzida ou podem ser retirados na tentativa de melhorar o quadro, antes da instauração de tratamento específico. Os principais medicamentos com influência negativa na função erétil estão indicados na tabela abaixo.

Medicamentos que podem causar ou agravar a disfunção erétil

MEDICAMENTO	EFEITO SEXUAL SECUNDÁRIO
Tiazidas, espironolactona	Redução da libido, DE
Metildopa	Redução da libido, DE
Clonidina	DE
Reserpina	Redução da libido, DE, depressão
Prazosina, Terazosina	Ejaculação retrógrada*
Propranolol, metoprolol	DE, Redução da libido
Labetalol	Inibição da ejaculação
Guametidina	DE, Ejaculação retrógrada
Lisinopril	DE em 1% dos casos
Amitriptilina	Inibição da ejaculação, DE
Imipramina, Nortriptilina	Inibição da ejaculação
Trazodona	Priapismo
Tioridazina	Inibição da ejaculação, Redução da libido, Priapismo
Clorpromazina	Inibição da ejaculação
Fluoxetina	Anorgasmia
Haloperidol	Inibição da ejaculação
Carbonato de lítio	Possível DE
Cimetidina	Redução da libido, DE, ginecomastia

DE: disfunção erétil; *Ejaculação retrógrada é o nome dado ao fenômeno da ejaculação na qual o sêmen, que normalmente sai através da uretra, flui em direção à bexiga. Fonte:(124)

Em alguns pacientes o controle da glicemia tende a melhorar o quadro de disfunção erétil (125). Nos casos em que a disfunção surge em estágios mais avançados do diabetes, entretanto, isso não ocorre e faz necessário tratamento específico.

O tratamento de primeira escolha inclui medicamentos orais, inibidores da fosfodiesterase, e terapia sexual (126); de segunda escolha, farmacoterapia intracavernosa e vacuoterapia; de terceira escolha, colocação de

prótese peniana. A psicoterapia sexual, individual ou em grupo, apresenta bons resultados, apesar do alto índice de abandono (127). Medidas que podem anteceder o uso de medicação específica podem ser mudança de estilo de vida, aconselhamento psicossocial, abandono do tabagismo e terapia de reposição hormonal, se necessário. A seguir, citamos as reações adversas mais comuns dos inibidores de fosfodiesterase.

Tabela 4. Reações adversas dos inibidores da PDE5 (%)

	SILDENAFILA	TADALAFILA	VARDENAFILA
Cefaleia	12	8	6
Rubor facial	9	2	10
Dispepsia	5	8	3
Congestão nasal	2	<2	3
Alteração da visão	3	-	-
Dor lombar	<2	5	<2
Mialgia	<2	2	-

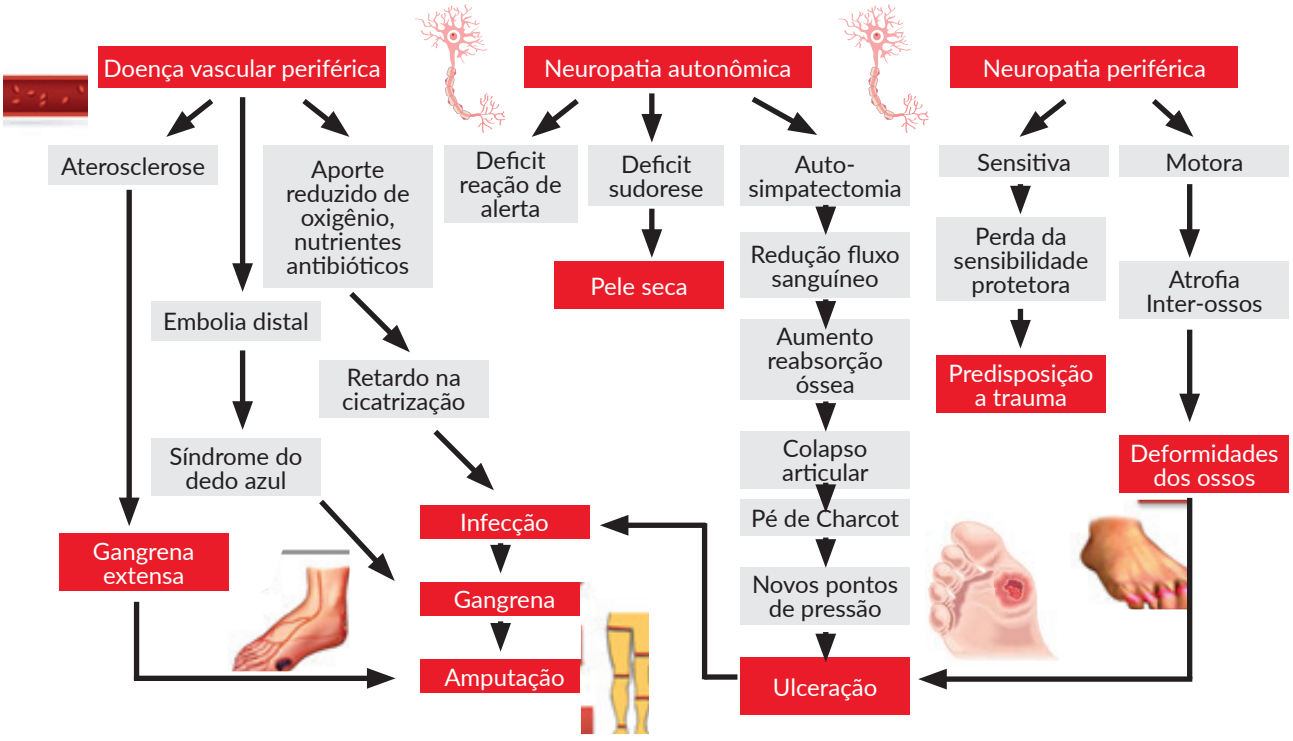
PDE5, enzima fosfodiesterase tipo 5; Fonte:(128)

Pé Diabético

Pé diabético é a designação dada a transtornos tróficos que ocorrem na pele e estrutura osteoarticular do pé de indivíduos diabéticos podendo levar a ulceração, infecção e gangrena. Esta é uma das complicações crônicas com maior potencial incapacitante e alta morbimortalidade. Até 25% dos diabéticos desenvolvem ulceração no pé em alguma fase da evolução da doença (129). O pé diabético consiste na primeira causa de amputações não traumáticas em todo mundo (69). Baseando-se na redução dos fatores de risco, educação e atuação da equipe multiprofissional, as amputações podem ser reduzidas em 40-50%.

A causa da úlcera plantar é multifatorial, sendo considerados fatores predisponentes a neuropatia periférica, a vasculopatia periférica e a alteração biomecânica do pé (130). O exame de rastreamento deve avaliar presença de neuropatia periférica, integridade da pele, úlceras ou ferimentos, deformidade, insuficiência vascular e condições do calçado. O exame completo do pé deve ser realizado ao menos uma vez por ano ou a cada visita a profissionais da saúde para pacientes com neuropatia periférica. Durante a anamnese, o paciente sempre deve ser interrogado se ocorrem dor, câimbras, parestesia, eritema, calosidades ou algum problema ou alteração nos pés ou nas unhas, dificuldade de marcha ou no equilíbrio (69).

PÉ DIABÉTICO
Úlcera em região plantar



Fatores predisponentes e etiopatogenia do pé diabético. Fonte: (131)

O tratamento do pé diabético baseia-se no nível de risco do paciente, determinado pela presença/ausência de neuropatia periférica, deformidade e histórico de úlceras (132). Considere as seguintes recomendações:

- Retirada de carga (off-loading): evitar qualquer estresse mecânico sobre a extremidade afetada, incluindo suporte do peso, é essencial para cicatrização.

- Desbridamento: é recomendado para remoção das bordas hiperceratósicas e áreas necróticas. Poucos estudos compararam os tipos de desbridamentos existentes, cirúrgico, enzimático, autolítico, mecânico e biológico, a maioria dos Guidelines indica o método cirúrgico como preferencial e desbridamento autolítico com hidrogéis como alternativa. Recomenda-se que a região em torno da úlcera seja mantida sempre “rosada”, apenas com tecido vitalizado.

- Curativo: para limpeza diária da úlcera utiliza-se solução salina (soro fisiológico) 3 a 4 vezes ao dia. Um pequeno orifício realizado com agulha esterilizada no frasco do soro permite a limpeza com jato suave sobre a úlcera. Evitar o uso prolongado de polivinilpirrolidona (Povidine®) que impede a formação de tecido de granulação.

- Tratamento da infecção: a antibioticoterapia deve ser instituída apenas se existem indícios de ferida infectada, e deve ser obrigatoriamente sistêmico. A escolha do agente, via e duração da terapia dependera da gravidade da lesão e da infecção. O uso de antibiótico local deve ser evitado pois é ineficaz e pode levar à resistência bacteriana. Jamais indique neomicina + bacitracina para úlceras em pé diabético. Não é eficaz e pode atrasar a busca por tratamento adequado.

- Reconstrução vascular: a infecção no pé com deficiência vascular é particularmente difícil de tratar. Protocolos de tratamento que incluem primeiro o controle da infecção e depois a revascularização do membro inferior têm apresentado um índice satisfatório de preservação do membro.

- Amputação: a decisão de amputar deve ser considerada ao se esgotarem todas as medidas conservadoras ou se o quadro toxêmico ou isquêmico coloca em risco a vida do paciente. Se executada com técnica apropriada, no momento oportuno e com reabilitação adequada, pode melhorar a qualidade de vida do paciente.

Para prevenção do pé diabético, todos os profissionais da saúde envolvidos no cuidado do paciente devem estar aptos a conduzir um exame simples de rastreamento do pé observando aspectos neurológico, vascular, dermatológico e musculoesquelético (133). O farmacêutico que realiza acompanhamento de pacientes com diabetes também deve ter essa consciência. Mesmo não examinando diretamente o pé do paciente, o farmacêutico pode perguntar ao paciente sobre a presença dos sinais e sintomas do pé diabético, e pode pedir ao paciente que mostre o pé (observação simples do pé). Na presença de alterações, o paciente deve ser aconselhado e encaminhado ao especialista. A educação do paciente deve incluir instruções sobre autoexame e cuidados com os pés (69).

ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA CUIDADO COM OS PÉS

- Cigarro: restrição absoluta

- Sapatos: de couro macio, salto baixo, frente folgada e profundidade suficiente para acomodar a deformidade dos dedos. Tênis para caminhada, com essas mesmas características, também são adequados. Examinar os sapatos antes de calçá-los a fim de identificar presença de objetos estranhos. Não usar sandálias abertas, com tiras entre os dedos, nem sandálias ou sapatos de plástico. Nunca andar descalço.

- Higiene dos pés: usar espelho para ver região plantar. Lavar os pés diariamente enxugando bem entre os dedos. Procurar por calos, bolhas, frieiras, ferimentos. Aplicar hidratante neutro (ex. Ureia 10% creme), exceto entre os dedos.

- Temperaturas extremas: evitar bolsa de água quente, evitar deixar os pés de molho em água quente ou exposição ao frio excessivo.

- Unhas e calos: cortar as unhas retas. Não cortar calos ou usar calicidas. Não tirar cutícula. Unhas encravadas e calosidades devem ser avaliadas por equipe de saúde. Evitar tratar pés/unhas em salão de beleza. Não usar lixa metálica.

- Cuidado com animais e insetos: evitar ferimentos e picadas.

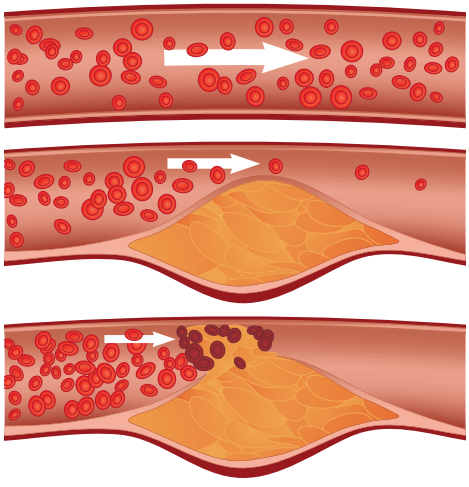
Fonte: (131)

A cardiopatia isquêmica (CI), doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC) são as principais manifestações da macroangiopatia ou doença macrovascular, associadas ao diabetes tipo 2. Estudo desenvolvido no hospital de clínicas de Porto Alegre encontrou uma prevalência de CI de 36%, DVP de 33% e AVC <10% em pacientes diabéticos (134).

A aterosclerose está na base patogênica das doenças macrovasculares e o infarto do miocárdio corresponde à principal causa de morte em diabéticos (131). As principais causas ligadas à patogenia da aterosclerose são a disfunção endotelial, a microangiopatia diabética e a dislipidemia, entre outras. Outros fatores fortemente associados à aterosclerose e doença coronariana podem estar somados ao diabetes, aumentando o risco cardiovascular: hipertensão arterial, dislipidemias, tabagismo e obesidade (135). Muitos dos mecanismos que ligam o diabetes à doença cardiovascular são descritos no tópico referente à síndrome metabólica.

FATORES PATOGÊNICOS

- Disfunção endotelial
- Microangiopatia diabética
- Dislipidemia
- Resistência à insulina
- Estresse oxidativo
- Glicação não-enzimática
- Alteração da hemostasia
- Associação com outros fatores de risco



Abordagem terapêutica do risco cardiovascular

O risco cardiovascular de um paciente diabético aumenta na medida em que se soma a presença de fatores de risco. Por exemplo, um paciente que possui apenas diabetes tem 2,5 vezes mais chance de sofrer um IAM, um paciente com diabetes e hipertensão tem 8 vezes mais chance, enquanto um paciente com diabetes, hipertensão e dislipidemia tem 19 vezes mais chance (136).

As recomendações gerais para tratamento da doença macrovascular diabética incluem: controle glicêmico, controle da dislipidemia, controle da pressão arterial e controle de outros potenciais fatores de risco, tais como obesidade e tabagismo. A terapia padrão para prevenção secundária de doença macrovascular, em especial doença arterial coronariana inclui, além do uso de hipoglicemiantes: estatina, ácido acetilsalicílico, betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (135).

Como estratificar o risco cardiovascular no paciente diabético?

Considerando a Estratificação do Risco Cardiovascular Global, recomendada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, possuem ALTO RISCO cardiovascular. Trata-se do mesmo risco de uma pessoa com diagnóstico estabelecida de doença arterial coronariana, ou que já sofreu um infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico, por exemplo. O risco em mulheres é >10% e em homens >20% para eventos cardiovasculares em 10 anos. Assim, não é necessário aplicar o Escore de Risco (pontuação) nestes pacientes.

As metas terapêuticas para tratamento da dislipidemia ficam definidas assim:

Metas terapêuticas com base no risco cardiovascular

NÍVEL DE RISCO	META PRIMÁRIA: LDL-C (MG/DL)	META SECUNDÁRIA (MG/DL)
ALTO	LDL-C < 70	Colesterol não-HDL < 100

Para maiores detalhes sobre como abordar a dislipidemia e a hipertensão nos pacientes com diabetes, consulte os Manuais 1 e 2.

Como é o tratamento do diabetes tipo 2?

O tratamento do diabetes tipo 2 tem por objetivo prevenir as complicações da doença, prolongar o tempo de vida e a qualidade de vida do paciente. Não é possível obter bons resultados sem o envolvimento ativo do paciente e de uma equipe multiprofissional. Por isso, o tratamento deve estar apoiado na educação para o autocuidado, no trabalho da equipe de saúde, no tratamento farmacológico e nas mudanças no estilo de vida. O tratamento não-farmacológico inclui a redução do peso, a instituição de dieta e exercícios físicos, que podem ser utilizados para melhorar o controle glicêmico. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, porém, necessitará de medicamentos para alcance do controle glicêmico (137). Trataremos a seguir das medidas não-farmacológicas.

Quais são as medidas não-farmacológicas do diabetes tipo 2?

MEDIDAS PARA REDUÇÃO DE PESO

- Modificação da dieta pode melhorar muitos aspectos do diabetes 2, incluindo: obesidade, hipertensão, liberação e resposta a insulina. A melhora no controle glicêmico está relacionado tanto ao grau de restrição calórica como a redução de peso (138,139). Redução de peso modesta também pode melhorar a função do fígado na esteato-hepatite não alcoólica, que está associada com resistência à insulina e diabetes tipo 2.

- A probabilidade de uma resposta bem sucedida a dieta é determinada em grande parte pela glicemia de jejum inicial. No estudo UKPDS, o grau de perda de peso necessária para normalizar a glicose de jejum foi de 10 kg (16% do peso corporal inicial), se a glicemia inicial era de 108-144 mg/dl, em comparação com 22 kg (35%), se o valor era de 216-252 mg/dL. Esses resultados indicaram que qualquer grau de perda de peso é susceptível de melhorar a glicemia e/ou diminuir a necessidade de medicamentos (140).

- Apesar do claro benefício da perda de peso, apenas uma pequena porcentagem de pacientes com diabetes tipo 2 são capazes de atingir e manter a perda de peso substancial (141). Esta dificuldade resulta tanto do sucesso limitado na adesão a restrição calórica em longo prazo como na redução da taxa metabólica pela perda de peso, retardando, assim, ainda mais a perda de peso. Contudo, sucessos terapêuticos impressionantes são relatados com intervenção dietética intensiva (142).

- Medicamentos para emagrecer podem ser eficazes em pacientes com diabetes tipo 2, mas geralmente está associados a altas taxas de abandono do tratamento, devido aos efeitos colaterais, e não são recomendados como terapia de primeira linha para a obesidade no diabetes (137).

- O tratamento cirúrgico de pacientes obesos com diabetes resulta em maior grau de perda de peso sustentada e, paralelamente, melhorias no controle glicêmico. No entanto, longo prazo de seguimento é necessário antes de eu cirurgia bariátrica possa ser recomendada para o tratamento de diabetes tipo-2 relacionado à obesidade (143).

- Atividade física regular é benéfica no diabetes tipo 2, independente da perda de peso. Ela leva a um melhor controle glicêmico, devido ao aumento da capacidade de resposta à insulina; podendo também atrasar a progressão da tolerância à glicose (144). No entanto, apenas uma fração dos pacientes com diabetes tipo 2 são capazes de manter um programa de exercício físico regular (145). Num estudo de 10 anos, por exemplo, a conformidade com o exercício regular caiu de 80% em seis semanas, para menos do que 50% em três meses, e menos de 20% em um ano (144).

MEDIDAS DE APOIO PSICOLÓGICO

Pacientes com diabetes tipo 2 muitas vezes experimentam um estresse significativo relacionado com as muitas responsabilidades de autocuidado da doença (modificações de estilo de vida, medicação e automonitorização da glicose) (146). A incidência de depressão é maior entre os diabéticos do que na população sem a doença. A depressão concomitante também pode interferir com o autocuidado.

A psicoterapia demonstrou reduzir o sofrimento psicológico e melhora o controle glicêmico em alguns (147), mas não todos (148), estudos. Em uma metanálise de 12 estudos de pacientes com diabetes tipo 2, aleatoriamente designados para a intervenção psicológica ou cuidados habituais, a média de A1c foi menor no grupo intervenção (diferença de 0,32% de redução na A1c favorecendo a intervenção e diminuição absoluta na A1C foi de 0,76%) (147). Avaliações do sofrimento psíquico também foram significativamente melhores no grupo de intervenção, mas não houve diferenças no controle de peso.

Recomenda-se ao farmacêutico investigar sinais e sintomas de depressão em pacientes diabéticos, sempre que houver suspeita da doença. A detecção desses casos, com encaminhamento ao médico, quando necessário, poderá ser decisiva para o tratamento e controle da doença, e melhora da qualidade de vida do paciente. O rastreamento da depressão em pacientes com diabetes pode ser feita pelo farmacêutico por meio de duas perguntas simples:

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE (PHQ-2)				
Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir “para baixo”, deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3

Este instrumento é chamado PHQ-2, uma versão abreviada do original, que possui 9 questões (PHQ-9) (149). Esta versão está disponível online (http://www.phqscreeners.com). Resultados positivos no PHQ-2, com pontuação igual ou superior a 3 pontos (somando-se a resposta na duas perguntas), indicam que o paciente deveria buscar uma avaliação médica, para possível diagnóstico de depressão e tratamento apropriado.

PLANO ALIMENTAR NO DIABETES TIPO 2

Nessa seção, abordaremos sucintamente, os principais elementos da gestão nutricional do paciente diabético e como o farmacêutico pode contribuir de maneira prática. Cabe frisar a importância do cuidado multiprofissional. Assim, sempre que possível, o pacientes diabético com dificuldade em obter controle glicêmico deve buscar atendimento com nutricionista. O farmacêutico pode, também, encaminhar pacientes para avaliação nutricional, e deve estabelecer um trabalho colaborativo com esses profissionais. Recomendamos que você conheça as publicações da SBD referentes a este tema, úteis caso queira aprofundar seus conhecimentos (http://www.diabetes.org.br/home-nutricao).

A terapia nutricional para os pacientes com diabetes tipo 2 deve gerir da melhor forma o "ABC" do controle do diabetes: a hemoglobina glicada (A1c), pressão arterial (Blood Pressure) e níveis de lipoproteína (LDL) de baixa densidade (Cholesterol). Portanto, é preciso diferenciar o impacto que os alimentos podem ter sobre a glicemia, e o impacto que podem ter sobre o risco cardiovascular. As duas abordagens são importantes. As metas nutricionais para pessoas com diabetes tipo 2 são:

1. Manter os níveis de glicemia o mais próximo possível do normal, equilibrando a ingestão de alimentos, com a atividade física, medicamentos e/ou insulina;
2. Manter a pressão arterial e valores lipídicos normais;
3. Fornecer calorias adequadas para alcançar e manter uma alimentação saudável, peso corporal desejável;
4. Gerir os fatores de risco e prevenir complicações do diabetes, tanto agudas (hipoglicemia e cetoacidose) e de longo prazo (gastroparesia, doença cardiovascular, doença renal e outras consequências micro e macrovasculares);
5. Atender às necessidades nutricionais individuais, incorporando preferências pessoais e culturais, vontade de mudar e manter o prazer de comer, restringindo a escolha somente quando claramente apropriado.

Como os macronutrientes devem ser estimados

Pacientes com diabetes devem cuidar da proporção de carboidratos, gorduras e proteínas em sua alimentação diária. A alimentação deve privilegiar aquilo que o paciente gosta de comer, tendo em vista também os benefícios e riscos para doenças como hipertensão, dislipidemia e nefropatia, além do diabetes. Existem várias abordagens dietéticas diferentes, com diferentes distribuições de macronutrientes, que demonstraram melhorar a glicemia e/ou fatores de risco cardiovascular. A SBD recomenda a seguinte composição nutricional para diabetes tipo 2 (150)(Tabela 4):

Tabela 4. Composição nutricional para plano alimentar no diabetes tipo 2

MACRONUTRIENTES	INGESTÃO RECOMENDADA
Valor energético total (VET)	Considerar as necessidades individuais. Utilizar parâmetros semelhantes à população geral, em todas as faixas etárias
Carboidratos (CHO)	Carboidratos totais - 45% - 60%
Sacarose	Até 10%
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo de 20 g/dia ou 14g/1000 kcal
Gordura total (GT)	Até 30% VET
Ácidos graxos poliinsaturados 5 (AGPI)	até 10% do VET
Ácidos graxos monoinsaturados (AGMI)	Completar de forma individualizada
Colesterol	< 200 mg/dia
Proteína	15% - 20% VET

Os pacientes com diabetes, em geral, devem, consumir menos gordura. Isso terá impacto tanto na glicemia como no risco cardiovascular. Pessoas com diabetes tipo 2 normalmente consomem mais gordura total, gordura saturada e colesterol do que é recomendado. A mediana de ingestão de gordura saturada é estimada em 13% das calorias, com 85% das pessoas ultrapassando a recomendação de ingestão diária de gordura saturada, que é de menos de 7% (151). O tipo de gordura consumida é crítico para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Gordura saturada e gordura trans (gorduras hidrogenadas) são aterogênicas, enquanto as gorduras monoinsaturadas e poliinsaturadas (especialmente ômega-3) são protetores (ver Manual 2: Colesterol em Dia). Por outro lado, há evidência de que maior proporção de gordura saturada e poliinsaturada está associada com um aumento da hemoglobina glicada (HbA1c) e com a resistência à insulina em pacientes com diabetes tipo 2 (152). Isso acontece porque parte das gorduras da dieta são convertidas em glicose e impactam o controle glicêmico. De fato, as gorduras são a segunda fonte alimentar mais importante, capaz de gerar aumentos da glicemia, atrás apenas dos carboidratos.

TIPO DE GORDURA	FONTES ALIMENTARES	EXEMPLOS	EFEITOS METABÓLICOS	IMPACTO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS
Ácidos graxos trans	Manteigas, salgadinhos comerciais, alimentos fritos	"Fast foods", margarinas; produtos de panificação (pães doces, cookies, rosquinhas), biscoitos recheados	Aumentam o colesterol LDL e reduzem o HDL. Interferem com o metabolismo de ácidos poliinsaturados.	Aumentam o risco de doença arterial coronariana
Ácidos graxos saturados	Laticínios; carne; alguns óleos vegetais (coco, dendê)	Alimentos lácteos, especialmente queijo, leite, sorvete; Carne, especialmente carne bovina, frango, e porco.	Aumentam os níveis de HDL-C e LDL-C; podem promover trombose	Aumentam o risco de doença arterial coronariana; podem aumentar o risco de câncer de próstata, câncer de cólon
Ácidos graxos monoinsaturados	Óleos vegetais (canola, azeite de oliva); carne, laticínios, óleos parcialmente hidrogenados	Carne bovina, margarina. Frango, óleo de oliva	Redução modesta dos níveis de LDL-C. Aumento dos níveis de HDL-C. Podem interferir com os processos de oxidação.	Provavelmente reduzem as taxas de doença arterial coronariana.
Ácidos graxos poliinsaturadas, n-3	Para o ácido alfa-linoleico (18: 3): canola, soja, semente de linhaça, óleo de noz, germe de trigo, vegetais da família do repolho Para ômega-3: frutos do mar, especialmente peixes gordos	Ácido alfa-linoleico: molhos para salada e margarinas enriquecidas, carne bovina; ômega-3: atum, outros peixes escuros, camarão	Pode diminuir o risco de trombose; Importante para o desenvolvimento do cérebro e retina.	O aumento da proporção de n-3: n-6 pode reduzir as taxas de doença coronariana; n-3 pode aumentar o peso ao nascimento, provavelmente prevenindo morte cardíaca súbita.
Ácidos graxos poliinsaturados, n-6	Ácido linoleico (18: 2), proveniente de muitas fontes vegetais	Maionese, margarinas, molhos para salada, nozes, frango.	Apresenta o ácido araquidônico, como metabólito, importante papel na inflamação.	Provavelmente, reduz as taxas de doença coronariana, aumento da quantidade pode promover carcinogênese

Fonte: (153)

Os pacientes com diabetes devem consumir dietas com menos carboidratos. Dietas com baixos teores de carboidratos têm sido defendidas por alguns pesquisadores e têm demonstrado resultados favoráveis (controle glicêmico, redução de lipídios e perda de peso) em estudos de curto prazo (154). Em um estudo de longo prazo (quatro anos) com avaliação de dieta mediterrânea, com baixo teor de carboidratos (≤50% de carboidratos complexos, ≥30% de gordura mono e poliinsaturada) versus dieta com baixo teor de gordura (<30%), em 215 pacientes com sobrepeso e recém-diagnosticados com diabetes tipo 2, os pacientes aleatoriamente designados para a dieta mediterrânea foram menos propensos a precisar de medicamentos hipoglicemiantes (44 versus 70%) (155). Após um ano, a perda de peso foi maior nos pacientes designados para a dieta mediterrânea (diferença absoluta de 2 kg). No entanto, não houve diferença na perda de peso entre os dois grupos no período de três e quatro anos. Ao longo dos quatro anos do estudo, o aumento do HDL e a redução dos triglicérides foram significativamente maiores no

Entendendo um pouco mais sobre carboidratos

Pacientes com diabetes tipo 1 podem aprender a contar carboidratos na dieta e, a partir disso, controlar a dose de insulina ultrarrápida que utilizam. Este tipo de abordagem nutricional foge ao objetivo deste Manual, mas pode ser consultado no Manual de Contagem de Carboidratos, publicado pela SBD (156).

Pacientes com diabetes tipo 2 que não estão acima do peso, ou não estão prontos para se concentrar na perda de peso, podem alcançar um melhor controle dos níveis de glicose pós-prandial, limitando a ingestão de carboidratos. As metas sugeridas são de 30 a 45 gramas de carboidratos nas refeições e 15 a 20 gramas de carboidratos para lanches, com o objetivo de não menos de 130 gramas de carboidratos por dia, entretanto esses limiares não são unanimidade entre as diferentes instituições e associações (157). Ademais, cuidado com o intervalo entre as refeições e o consumo total diário representam medidas importantes para evitar hiperglicemia e hipoglicemia (158). Vamos relembrar um pouco sobre os tipos de açúcares que podemos obter da dieta, além do amido.

Existem diferentes tipos de açúcar: glicose, sacarose (“açúcar de mesa”), frutose (açúcar das frutas) e lactose (açúcar do leite).

Glicose

A glicose é a forma mais simples de carboidrato, e não requer digestão (quebra) para absorção, por isso representa a melhor alternativa para tratar hipoglicemia.

Frutose (açúcar das frutas)

A frutose é encontrada naturalmente em frutas, suco de frutas e mel. A frutose é um monossacarídeo e não requer digestão. Ela é absorvida e se desloca para o fígado onde é rapidamente convertida em glicose. Frutose ou mel, quando adicionados a alimentos e utilizados como adoçantes, não tem vantagem sobre o uso de sacarose. Quando consumida em excesso, pode causar efeitos laxativos desagradáveis.

Sacarose

A sacarose, também conhecida como “açúcar de mesa”, é obtida a partir de cana-de-açúcar ou beterraba. No estômago, a sacarose é quebrada em frutose e glicose, que são então absorvidas para a corrente sanguínea.

Lactose (açúcar do leite)

A lactose é encontrada naturalmente no leite e alimentos lácteos, como iogurte, queijo fresco e sorvete. A lactose é quebrada lentamente no estômago em galactose e glicose, que são, em seguida, absorvidos. Tal como frutose, galactose, é transportada para o fígado e convertida em glicose. A lactose aumenta a glicemia de maneira lenta, por isso, o leite não é um bom tratamento para a hipoglicemia.

DISSACARÍDEOS	MONOSSACARÍDEOS
Sacarose = Glicose + Frutose	
Lactose = Glicose + Galactose	
Maltose = Glicose + Glicose	

O índice glicêmico dos alimentos

Os alimentos que contêm a mesma quantidade de carboidratos podem ter efeitos glicêmicos significativamente diferentes.

O índice glicêmico (IG) é uma medida in vivo do impacto relativo de alimentos contendo carboidratos na glicose sanguínea (159). Em geral, os alimentos com maior teor de fibra têm um índice glicêmico mais baixo. Entretanto, existe muita controvérsia na literatura em relação ao impacto em curto e longo prazo dessa classificação. Estudos recentes têm demonstrado que um modelo de previsão do índice glicêmico pode não ser suficiente, e que outros fatores, como por exemplo, a quantidade ingerida e a ingestão de dieta mista (com carboidratos com diferentes índices glicêmicos), podem influenciar o impacto na glicemia pós-prandial (160,161).

"Alimentos com maior teor de fibras produzem menor impacto na glicemia pós-prandial"

Para os pacientes com diabetes tipo 2, alimentos com baixo índice glicêmico podem fornecer um benefício modesto em termos de controle de hiperglicemia pós-prandial, principalmente em indivíduos com consumo prévio de dieta com índice glicêmico elevado (162). Em meta-análises comparando dietas de índice glicêmico baixo e alto em indivíduos com diabetes tipo 1 ou tipo 2, dietas de baixo índice glicêmico reduziram a A1c em 0,4% e 0,5% (163,164). Em um estudo posterior de pacientes com diabetes tipo 2 aleatoriamente designados para dieta de baixo índice glicêmico, ou dieta rica em fibra e cereais, houve uma diferença modesta na A1c, favorecendo o grupo de baixo o índice glicêmico (reduções na A1c de -0,50% versus -0,18%) (165).

A quantidade total de carboidratos da dieta é parâmetro mais importante do que o índice glicêmico dos alimentos. Considerando as evidências atuais, e a ausência de estudos sobre o impacto em longo prazo de dietas com baixo índice glicêmico, essa abordagem pode, mas não obrigatoriamente deve, ser considerada durante a orientação nutricional, é necessário ter em mente, que a elaboração de uma alimentação saudável e variada, pautada nos costumes do paciente representa um critério mais importante.

A utilidade dos adoçantes e edulcorantes

Existe o mito de que as pessoas com diabetes não podem consumir açúcar. Todavia, todos os alimentos ricos em carboidratos, amido ou açúcar, são metabolizados e absorvidos na forma de glicose no sangue e, portanto, afetam os níveis de glicose no sangue. Embora o açúcar deva ser limitado, como parte de uma dieta saudável e equilibrada, o controle glicêmico pode ser alcançado mesmo quando açúcar e alimentos que contenham açúcar são consumidos com moderação (166).

O termo adoçante ou edulcorante é utilizado para descrever todos os ingredientes adicionados aos alimentos para adoçá-los, incluindo sacarose, frutose e os adoçantes não nutritivos e nutritivos.

Adoçantes nutritivos

Polióis, ou álcoois de açúcar (p.ex., sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e manitol), têm menos efeito sobre os níveis de glicose no sangue do que a sacarose e frutose e apresentam menor teor calórico. Eles são seguros para o consumo, mas devem ser consumidos com moderação, pois como a frutose, o consumo excessivo pode ter um efeito laxante desagradável, o que pode resultar em diarreia e/ou flatulência, especialmente em crianças pequenas, devido ao seu baixo peso corporal.

O poliol que apresenta maior doçura é o xilitol, geralmente considerada equivalente a sacarose.

Eles são muitas vezes adicionados em substituição ao açúcar, em alimentos destinados a "diabéticos", tais como "chocolates sem açúcar", biscoitos e confeitos. Estes alimentos tendem a ser ricos em calorias e gorduras saturadas, por isso não são escolhas alimentares saudáveis para as pessoas com diabetes. As pessoas que contam carboidratos e ajustam a sua dose de insulina de acordo com o que comem e bebem, pode necessitar de menos insulina após o consumo de alimentos que contenham polióis, já que nem todos os carboidratos provenientes de polióis são absorvidos.

Adoçantes não nutritivos

Existem vários tipos de adoçantes não nutritivos, aprovados pela ANVISA, para uso no Brasil. Dentre eles destacam-se: aspartame, sacarina, acesulfame de potássio (acesulfame K), ciclamato, sucralose e estévia. Eles são praticamente isentos de calorias, por esse motivo, são amplamente utilizados por pessoas que estão tentando perder peso (Tabela 5).

Tabela 5. Edulcorantes nutritivos e não nutritivos aprovados pela Anvisa para uso no Brasil

EDULCORANTE	LIMITES DE DOSE	INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL (IDA) – (MG/KG)
Sorbitol	Não especificada	Não especificada
Manitol	Não especificada	Não especificada
Isomaltitol	Não especificada	Não especificada
Maltitol	Não especificada	Não especificada
Sacarina	10-15mg / 100ml ou 100g de alimento	5
Ciclamato	40-56mg / 100ml ou 100g de alimento	11

EDULCORANTE		LIMITES DE DOSE	INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL (IDA) – (MG/KG)
Aspartame	56-75 / 100ml ou 100g de alimento	40	
Glicosídeos de esteviol (Estévia ou Stevia)	-	4	
Acesulfame de potássio	26-36g / 100ml		
ou 100g de alimento	15		
Sucralose	-	15	
Neotame	-	2	
Taumatina	Não especificada	Não especificada	
Lactitol	Não especificada	Não especificada	
Xilitol	Não especificada	Não especificada	
Eritritol	Não especificada	Não especificada	

Fonte: (167)

Eles não têm qualquer efeito sobre os níveis de sanguíneos de glicose e não causam cárie dentária. Existem inúmeras marcas desses edulcorantes disponíveis no mercado, na forma de comprimido, líquido ou granulado, para adoçar alimentos e bebidas. Estes compostos também são utilizados em uma ampla gama de alimentos e bebidas "diet" ou de "baixa caloria".

Stevia ou Estévia

A stevia é uma planta da família do crisântemo, nativa do norte oriental do Paraguai. Extratos de folhas de stevia, obtidos através da maceração em água, têm sido utilizados para adoçar alimentos e bebidas por indígenas, há centenas de anos. Estes extratos de estévia conhecidos como glicosídeos de esteviol podem ser utilizados como substituto para o açúcar, adicionados a muitos alimentos diferentes, tais como iogurte, sorvete e bebidas.

Aspartame

O aspartame é o éster metílico de dois aminoácidos, a fenilalanina e o ácido glutâmico, ou seja, éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina. A molécula de aspartame é composta de 39,5% de ácido aspártico, 50% de fenilalanina e 10,5% de éster metílico. Seu poder adoçante é 290 vezes superior ao da sacarose 10%.

O aspartame é adicionado a uma vasta gama de alimentos e bebidas. E também está disponível como um edulcorante de mesa. Recentes relatos da mídia têm questionado a segurança do aspartame após um pequeno estudo italiano (realizada pela Fundação Ramazzini) correlacioná-lo a risco aumentado de câncer em ratos. Isso aumentou os temores de que o aspartame também poderia causar câncer em humanos. Em resposta, a Autoridade Sanitária Europeia de Segurança Alimentar realizou uma revisão completa sobre a segurança do aspartame e declarou que com base nas evidências disponíveis, não há necessidade de uma nova revisão sobre a segurança do aspartame. Esta conclusão foi apoiada pelo governo britânico e americano (166,167).

ASPARTAME E FENILCETONÚRIA

As pessoas com fenilcetonúria, causada por uma deficiência enzimática, não devem utilizar adoçantes, alimentos ou bebidas que contenham aspartame, pois eles são incapazes de metabolizar (ou seja, quebrar) o aminoácido fenilalanina (166,167).

Como escolher o adoçante

As preferências individuais em relação ao sabor dos adoçantes são as principais características que norteiam a indicação e a escolha do tipo de adoçante a ser utilizado. Não existem produtos melhores ou piores. Há pessoas que preferem o aspartame, outras que gostam mais do ciclamato e da sacarina, e ainda outros que optam pela sucralose, pela estévia ou pelo acesulfame-k. De uma maneira geral, todos os adoçantes são praticamente isentos de calorias, têm um poder adoçante muito superior ao açúcar e, desde que usados dentro das recomendações, são seguros (168).

Na prática pode-se utilizar o tipo de adoçante que seja mais adequado ao alimento que será consumido e não se deve ter o uso do adoçante como única medida dietética do diabetes, visto que a quantidade total de carboidrato da dieta é que importa, não apenas a sacarose e glicose.

O consumo de bebidas adoçadas com açúcar tem sido cada vez mais associada a resultados negativos de saúde, como excesso de peso, obesidade, diabetes tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica, em revisões sistemáticas recentes (169,170). Por isso, o uso de sucos, chás e refrigerantes “diet” ou “zero” é preferido para os diabéticos, e devem ser consumidos com moderação.

Que orientações sobre alimentação devo fazer na prática?

1. Tenha horários regulares para as refeições. Pelos menos três refeições principais (café, almoço e jantar) e três pequenas (meio da manhã, meio da tarde e antes de dormir). Esta orientação é especialmente importante em usuários de insulina ou sulfonilureias, para reduzir o risco de hipoglicemia.

2. Tenha uma alimentação diversificada. Dieta que inclua carboidratos de frutas, legumes, grãos integrais, legumes e leite com baixo teor de gordura deve ser incentivada.

3. Cuide da quantidade de carboidrato ingerida ao longo do dia. A quantidade ideal de ingestão de carboidratos é incerta. No entanto, monitorar a ingestão de carboidratos (monitorando, p.ex. o impacto da glicemia capilar pós-prandial) é importante em pacientes com diabetes. Explique ao paciente o que são carboidratos e dê a ele a liberdade de escolher seus alimentos preferidos. O paciente pode, inclusive, trocar uma porção de amido (arroz, massa, batata) por uma porção de sacarose/glucose (doce, sobremesa, chocolate) em alguma refeição. Isso deve ser feito sem abuso, pois é evidente que a qualidade

nutricional do arroz, massa ou batata, superam a sobremesa e o chocolate. No entanto, esta liberdade e responsabilidade ajudam o paciente a assumir o controle do seu tratamento.

4. Prefira alimentos integrais e ricos em fibras, sempre que possível. Quando considerados em conjunto com carboidratos totais, o uso de alimentos de menor índice glicêmico nas refeições pode fornecer um benefício adicional para o controle glicêmico. A ingestão de fibras deve ser de pelo menos 14 gramas a cada mil calorias diárias. A ingestão maior de fibra pode melhorar o controle glicêmico.

5. Não existe uma dieta milagrosa ou a melhor dieta de todas. Uma variedade de padrões alimentares é aceitável (baixo teor de gordura, baixo teor de carboidratos, mediterrâneo, vegetariano). Isso depende da preferencia e dos objetivos do paciente (emagrecer, ter mais energia, prevenir doenças cardiovasculares). Estabeleça dieta juntamente com o nutricionista.

6. A qualidade da gordura é mais importante do que a quantidade de gordura. A gordura saturada e gordura trans contribuem para a doença arterial coronariana, enquanto gorduras monoinsaturadas e poliinsaturadas são relativamente protetoras. As gorduras saturadas (por exemplo, provenientes de carnes, queijos, sorvetes) podem ser substituídas por ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados (por exemplo, provenientes peixes, azeite de oliva, nozes). Consumo de ácidos graxos trans deve ser mantidos tão baixa quanto possível. O Consumo de colesterol total deve ser inferior a 200 mg por dia.

7. Cuidado com uma dieta muito pobre em proteínas. O papel da restrição de proteínas na dieta é incerto, tendo em vista os problemas de adesão em pacientes que já precisam restringir carboidratos simples e gorduras saturadas. Além disso, não se sabe se uma dieta pobre em proteína soma benefícios a outras medidas destinadas a reduzir o risco cardiovascular e preservar a função renal. A dose diária usual de proteína deverá representar aproximadamente 10 a 25% da ingestão calórica total. Os pacientes devem ser encorajados a substituir carne vermelha por carnes magras, peixes, ovos, feijão, ervilhas, produtos de soja, nozes e sementes.

8. Diminua o consumo de sal. Redução da ingestão de sódio para 2.300 mg por dia [5g de NaCl (2g já embutidos nos alimentos + 3g de sal de cozinha)], com uma dieta rica em frutas, legumes e produtos lácteos com baixo teor de gordura, é prudente. Esta é a base da dieta DASH (Ver Manual 1: Hipertensão em Dia).

9. Você pode utilizar adoçantes, sem exagero. Açúcar, álcoois e adoçantes não nutritivos são seguros quando consumidos em níveis diários estabelecidos pela FDA (Food and Drug Administration).

10. Utilize o método do prato. Este método ajudará a distribuir melhor a quantidade dos macronutrientes em cada refeição e ensinará sobre a quantidade de carboidratos ingerida. Veja detalhes a seguir.

11. Quanto à composição do plano alimentar, recomende o modelo Dietary Approaches do Stop Hypertension (DASH). Este modelo dietético enfatiza o consumo de alimentos naturais com consequente redução de industrializados, o que se traduz em menor consumo lipídico, principalmente de ácidos graxos saturados e na forma trans (ácido elaídico), assim como reduz o teor de sódio da dieta. Incentiva também maior consumo de alimentos vegetais, o que inclui hortaliças, frutas, cereais pouco refinados e leguminosas, desta forma incrementando o consumo de fibras, vitaminas, minerais e substâncias antioxidantes. Para mais detalhes consulte o Manual 1: Hipertensão em Dia e o Manual 8: Perda de Peso.

O Método do Prato

O método do prato é uma estratégia proposta pela Joslin Diabetes Center em consonância com a ADA (171,172), e representa uma maneira simples de orientar a alimentação do paciente diabético. Ele pode ser resumido através das seguintes recomendações:

1. Pegue o seu prato e trace uma linha no meio dele. Então, em um dos lados, divida-o novamente, resultando assim em 3 seções.

2. Preencha o maior seção (2/4) com vegetais sem amido, tais como:

    a. Espinafre, cenoura, alface, verduras, couve, feijão-verde, brócolis, couve-flor, tomate, salsa, cebola, pepino, beterraba, quiabo, cogumelos, pimentão, abobrinha, nabo, dentre outros.

3. Agora, em uma das seções pequenas (1/4), coloque alimentos ricos em amido, tais como:

    a. Pães integrais, com trigo integral ou de centeio

    b. Grãos integrais, cereais ricos em fibras

    c. Cereal cozido, como aveia, grãos, canjica ou creme de trigo

    d. Arroz, massas, tortilhas

    e. Feijão cozido e ervilhas, como feijão ou feijão-fradinho

    f. Batatas, ervilhas, milho, feijão, batata doce, abóbora

    g. Biscoitos de baixo teor de gordura e salgadinhos, biscoitos e pipoca sem gordura

4. Na outra seção pequena (1/4), coloque uma fonte de proteína, como:

    a. Frango ou peru sem pele

    b. Peixes como o atum, sardinha, salmão, bacalhau

    c. Outros frutos do mar, como camarão, caranguejo ou mexilhões

    d. Cortes magros de carne bovina e suína, como lombo ou lombo de porco (Retire qualquer gordura visível ou pele antes de cozinhar).

    e. Tofu, ovos, queijo com baixo teor de gordura

5. Você pode utilizar durante o preparo da sua refeição, 1-2 colheres de chá de gordura saudável, como óleo vegetal de canola ou girassol, ou azeite de oliva.

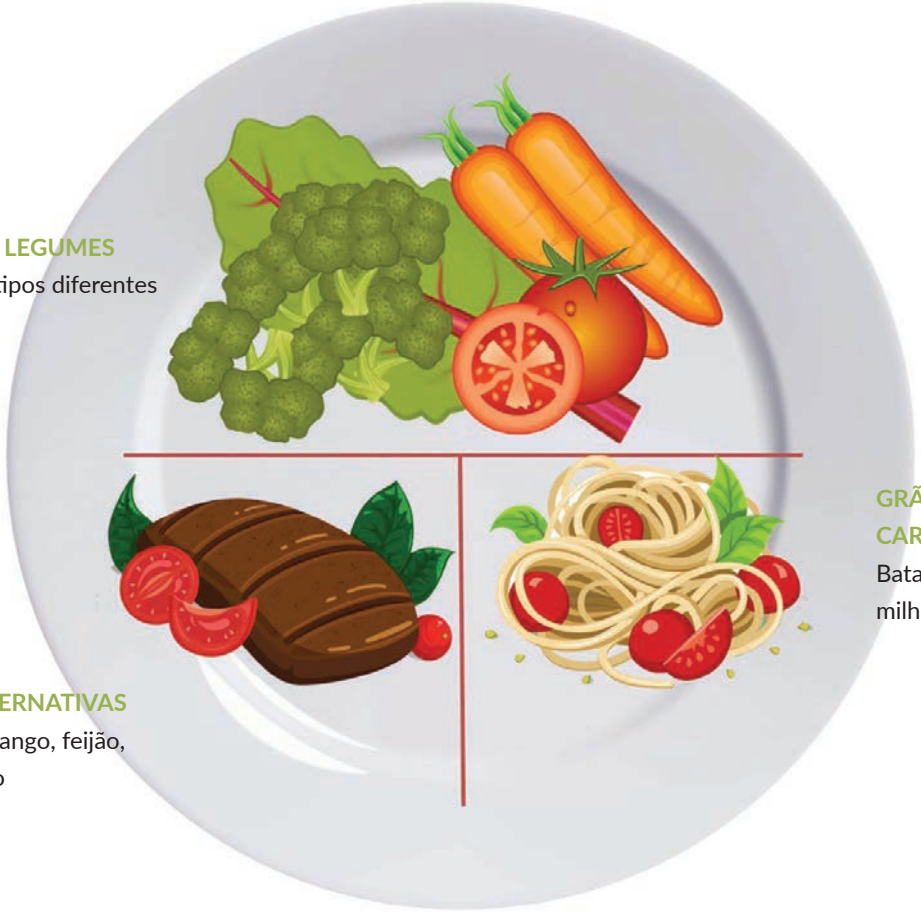
6. Adicione à sua refeição um copo de 250 ml de leite sem gordura ou com baixo teor. Se você não bebe leite, você pode adicionar uma outra pequena porção de carboidratos, como um recipiente de 180 ml de iogurte light.

7. Adicione também uma porção de fruta ou 1/2 xícara de salada de frutas e você terá a sua refeição planejada. Elas pode ser frescas, congeladas, ou enlatadas em calda light.

O MÉTODO DO PRATO

Preencha seu prato com esta proporção
de alimentos saudáveis.
Isso ajudará no controle do diabetes.

VERDURAS E LEGUMES
No mínimo 2 tipos diferentes



GRÃOS E CARBOIDRATOS
Batata, arroz,
milho, massas

CARNE E ALTERNATIVAS
Peixe, gado, frango, feijão,
lentilha, queijo

Não se esqueça de incluir leite ou derivados à sua alimentação, e sempre complete suas refeições com uma fruta

Quais são os medicamentos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2?

Antidiabéticos Orais (ADO)

As anormalidades metabólicas que caracterizam o diabetes tipo 2 pioram com a idade. O início precoce de tratamento para diabetes, em um momento onde A1C não é significativamente elevada, está associada com melhor controle glicêmico ao longo do tempo e diminuição de complicações a longo prazo. A terapia farmacológica, muitas vezes não é iniciada precocemente, resultando em mau controle glicêmico.

Os antidiabéticos orais reduzem a concentração plasmática de glicose a níveis normais. Os medicamentos disponíveis apresentam diferentes mecanismos de ação e perfis de segurança para o paciente podendo ter como alvo a deficiência insulínica, a insulinorresistência, a absorção intestinal de glicose e a regulação do sistema das incretinas.

Do ponto de vista didático, estes medicamentos podem ser organizados em três grupos:

1	2	3
Medicamentos que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes)	Medicamentos que não aumentam a secreção de insulina (anti-hiperglicemiantes)	Medicamentos que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glicose, além de promover a supressão do glucagon

1. Agentes que aumentam a secreção de insulina

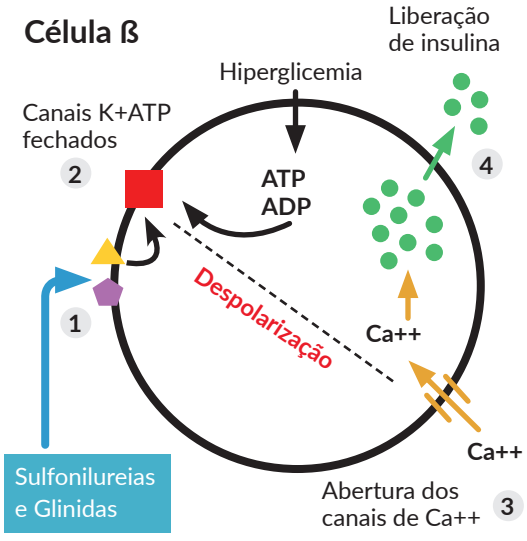
Sulfonilureias

Como elas agem?

Sulfonilureias promovem a secreção de insulina pelo pâncreas. Estão entre os medicamentos mais utilizados para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. O receptor de Sulfonilureias é um componente do canal de potás-

sio dependente de ATP nas células beta-pancreáticas. A ligação da sulfonilureia ao receptor leva à inibição destes canais, alterando o potencial de repouso da célula, conduzindo ao influxo de cálcio e estimulação da secreção de insulina (173).

O efeito final é o aumento da capacidade de resposta das células beta a glicose, o que resulta em mais insulina a ser liberada para todas as concentrações de glicose no sangue. Assim, sulfonilureias são úteis apenas em pacientes com algum grau de disfunção da célula beta (174). Sulfonilureias também podem ter efeitos extra-pancreáticos, como aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina, mas a importância clínica destes efeitos é mínima (175).



Aplicações

Sulfonilureias são eficazes em monoterapia, ou em combinação com outros ADO ou insulina. A classe compreende medicamentos que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada, durante todo o dia (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem redução da glicose plasmática basal em aproximadamente 50-60 mg/dl e de 1,5% a 2% na HbA1c (175)(Tabela 6).

A eficácia das sulfonilureias tende a se reduzir com o tempo de uso. Essa é uma das principais desvantagens dessa categoria e se deve provavelmente a uma exaustão das células beta. Os pacientes com maior probabilidade de responder bem às sulfonilureias têm diagnóstico recente de DM (<5 anos), idade superior a 40 anos, peso normal ou até 160% do peso ideal, glicemia basal <200 mg/dl, nunca precisaram de insulina ou necessitam de doses <40U/dia (176).

Tabela 6. Tempo de ação das sulfonilureias de segunda geração

MEDICAMENTO	DURAÇÃO DO EFEITO BIOLÓGICO (h)	DOSE (mg)	ADMINISTRAÇÃO
Sulfonilureias de segunda geração			
Glipizida	14-16	2,5-10	1-2 vezes ao dia; antes das refeições
Gliclazida MR (liberação prolongada)	24	30-120	Dose única, antes ou durante o café da manhã
Glibenclamida	20-24+	2,5-10	1-2 vezes ao dia; antes das refeições
Glimepirida	24+	1-4	Dose única, antes ou durante do café da manhã

Reações Adversas

As principais reações adversas associadas são ganho de peso e hipoglicemia. O ganho de peso se deve ao aumento na insulinemia e pode chegar a 4-6 Kg. A hipoglicemia é frequente principalmente com a clorpropamida, devido ao tempo de meia-vida mais longo. Indivíduos idosos, que pulam refeições ou praticam atividade física intensa são mais suscetíveis (176). Os critérios STOPP definem as sulfonilureias como medicamentos inapropriados em idosos (para mais detalhes sobre esses critérios, consulte o Manual 4: Revisão da Medicação). Cabe lembrar, ainda, que não existe justificativa para uso associado de duas sulfonilureias no mesmo paciente, pois não há aumento da eficácia, enquanto o risco de hipoglicemia aumenta significativamente.

A interação cruzada das sulfonilureias, particularmente a glibenclamida, com canais de potássio em cardiomiócitos pode agravar situações de isquemia (177). Por isso, deve-se ter precaução na utilização desses medicamentos em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e angina pectoris pelo risco de aumento na mortalidade (177–180).

Sulfonilureias mais recentes, como a gliclazida, são seletivos para os receptores das sulfonilureias pancreáticas, e parecem não estar associados a aumento da mortalidade cardiovascular, em comparação com metformina ou outros medicamentos para diabetes, embora ensaios clínicos controlados diretos ainda não tenham sido realizados (181).

Orientações aos pacientes

- Informar o paciente para monitorar sinais/sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia e relatar dificuldades no controle glicêmico, especialmente durante períodos de estresse causado por infecção, febre, trauma ou cirurgia;
- Como esses medicamentos podem causar hipoglicemia, que pode prejudicar a concentração e os tempos de reação, o paciente deve ter cuidado ao fazer atividades que exigem prontidão ou coordenação mental, tais como dirigir ou operar máquinas pesadas;
- O paciente não deve beber álcool enquanto estiver tomando este medicamento, pois isso pode aumentar o risco e a gravidade da hipoglicemia.
- Orientar o paciente para tomar o medicamento após a refeição e não permanecer em jejum por períodos prolongados, a fim de evitar hipoglicemia. Se o paciente pular uma refeição, não deve tomar a dose do medicamento neste horário.

SULFONILUREIAS: CUIDADO COM OS IDOSOS!

- As Sulfonilureias estão associadas a alto risco de hipoglicemia nessa população e, por isso, são consideradas inapropriadas para idosos segundo os critérios STOPP;
- Outras alternativas terapêuticas mais seguras, tais como a metformina, devem ser privilegiadas;
- Nos casos onde os benefícios da terapia superam os seus riscos, uma sulfonilureia de curta duração, como a glipizida, pode ser uma alternativa.

Glinidas

Como elas agem?

Glinidas também promovem a liberação de insulina pelo pâncreas, no entanto com ação bem mais curta do que as sulfonilureias. Os agentes secretagogos de insulina não sulfonilureias são representados pela repaglinida e nateglinida, disponíveis desde 1998 e 2001, respectivamente (182). Estimulam a liberação por mecanismo semelhante às sulfonilureias, entretanto via sítio distinto de ligação ao receptor. Apresentam ligação fraca ao receptor, o que gera um efeito "liga-desliga". Além disso, tem um tempo de meia-vida curto, estimulando a liberação de insulina por curtos períodos de tempo (183).

Aplicações

Esses medicamentos apresentam um começo de ação rápido (30 min) e curta duração (até 4h) (184) (Tabela 7). Por isso, são usadas para reduzir a glicemia pós-prandial. Diferentemente das sulfonilureias, que são usadas para reduzir a glicemia basal (no jejum e ao longo de todo dia).

Seu uso é feito antes das refeições. Promove redução na glicemia pós-prandial entorno de 50 mg/dl, e da HbA1c em 0,5-1,0%. A repaglinida parece apresentar maior eficácia, reduzindo a HbA1c em 1,0-1,5%, de forma similar as sulfonilureias (183). Em comparação à sulfonilureias, produzem menos episódios de hipoglicemia, menos hiperinsulinemia e menos ganho de peso, mas também possível exaustão das células beta.

Apesar das vantagens aparentes sobre as sulfonilureias, as Glinidas não apresentam vantagens clínicas sobre esses agentes no controle da glicemia pós-prandial. Essa falta de evidência leva a crer que a escolha desse grupo deve levar em consideração outros fatores que não o controle da glicemia pós-prandial e ter em conta os custos do tratamento (182).

Tabela 7. Duração da ação das glinidas

MEDICAMENTO	DURAÇÃO DO EFEITO BIOLÓGICO (H)	DOSE (MG)	ADMINISTRAÇÃO
Repaglinida	Pico de ação: 15-60 min Duração: 4h	0,5-16	Administrar 15 a 30 min antes das refeições.
Nateglinida	Pico de ação: 1h Duração: 4h	60-360	

Reações Adversas

A hipoglicemia é o efeito adverso mais comum, com 16-31% de casos com a repaglinida.

Ambos os agentes não apresentam efeitos sobre o perfil lipídico (positivos ou negativos) e são metabolizados pelo citocromo P450 3A4, sendo a nateglinida também metabolizada pelo 2C9 (176). O uso na repaglinida associado a genfibrozila, um inibidor do CYP3A4, mostrou aumentos significativos de concentração plasmática, resultando em hipoglicemia prolongada. Por isso, essa combinação deve ser usada com precaução e monitorização rigorosa (183).

Em pacientes com doença renal, a nateglinida deve ser utilizado com cautela, devido ao risco de acúmulo de metabólitos ativos e hipoglicemia. A repaglinida é principalmente metabolizada pelo fígado, com menos de 10% excretada por via renal. Os ajustes de dose com este agente não parecem ser necessários em pacientes com insuficiência renal (184).

Orientações aos pacientes

- Aconselhar os pacientes a monitorar sinais/sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia e informar dificuldades com o controle glicêmico;
- Este medicamento não deve ser utilizado se o paciente está passando por, ou apresenta histórico de cetoacidose diabética;

E se o paciente não se alimentar, toma ou não o medicamento?

Como essa classe terapêutica aumenta a secreção de insulina, no caso de omissão de refeições pode haver um risco aumentado de hipoglicemia, portanto, o paciente deve ser orientado a NÃO tomar aquela dose.

2. Agentes que não aumentam a secreção de insulina

Inibidores da alfa-glucosidase

Como eles agem?

Estes fármacos retardam a absorção de carboidratos no intestino delgado, com resultados principalmente na glicemia pós-prandial. Encontram-se disponíveis desde 1996 e incluem a acarbose e o miglitol. Atuam inibindo as α-glucosidases (maltases, sacarases, dextrinases, glucoamilases), que são as enzimas responsáveis pela quebra da sacarose, maltose e outros oligossacarídeos em monossacarídeos (glucose, frutose, galactose). Inibem também em menor extensão a α-amilase, responsável pela quebra de amidos complexos (100).

Aplicações

A eficácia dos inibidores de absorção de carboidratos é menor do que a maioria dos hipoglicemiantes orais. Em comparação com placebo, houve queda principalmente na glicemia pós-prandial de 15-130 mg/dl e na HbA1c de 0,5-1,0%. Também foi demonstrada uma modesta redução nos níveis de triglicerídeos. Devido à baixa eficácia, são raramente utilizados isoladamente e não são recomendados como terapia inicial em pacientes com hiperglicemia moderada a grave (HbA1c ≥9%). São mais úteis em associação com outros hipoglicemiantes orais, como medicamentos de terceira linha (185).

A dose de acarbose deve ser iniciada em 25mg 1-2 vezes ao dia, tomada junto com o início das refeições e aumentada a cada 2-4 semanas até o máximo de 100mg 3 vezes ao dia. Se uma refeição é omitida (ou adicionada), a dose de acarbose correspondente também deve ser ignorada (ou adicionada) (176).

Reações Adversas

As principais reações adversas são gastrintestinais, como desconforto abdominal (11%-21%), diarreia (28%-33%) e flatulência (41%-77%) (176). Os efeitos são dose-dependentes (aumentam com aumento da dose), tempo-dependentes (diminuem com o tempo) e dieta-dependentes (aumentam com consumo de carboidratos). Pacientes com doença inflamatória intestinal, obstrução intestinal ou cirrose hepática ou redução da função renal (creatinina sérica <2 mg/dl) não devem utilizar esses medicamentos(153,176).

Estes agentes não alteram os níveis de insulina e, por isso, não causam hipoglicemia se usados em monoterapia (185).

Orientações aos pacientes

- Instruir paciente sobre sinais / sintomas de hipoglicemia se o paciente está em uso concomitante de outros antidiabéticos;
- Este medicamento pode causar dor abdominal, diarreia e flatulência. Estes efeitos secundários devem diminuir em frequência e intensidade com o uso continuado;
- O paciente deve ingerir o medicamento com a primeira porção de comida em cada refeição principal.
- Se a dose for esquecida e a refeição já foi completa, o paciente deve ignorar a dose.

ACARBOSE + SULFONILUREIAS: FIQUE ATENTO!

O uso concomitante com sulfonilureias pode causar hipoglicemia. E nesses casos, o paciente deve tratar a hipoglicemia com glicose oral (dextrose), e não com sacarose (açúcar de cana), pois a acarbose pode atrasar o tempo de absorção de sacarose.

Glitazonas

Como elas agem?

Os fármacos disponíveis desse grupo, a rosiglitazona e a pioglitazona, foram introduzidos no mercado em 1999 (182). A **rosiglitazona** (Avandia^{R}) foi retirada em 2010, permancencendo apenas a **pioglitazona** (Actos^{R}) no mercado brasileiro. Esses agentes se ligam ao receptor nuclear PPARγ (peroxisome proliferator activator receptor-gamma), afetando a transcrição gênica nas células alvo. Essa alteração de função gênica nos adipócitos regula primariamente o metabolismo de ácidos graxos, reduzindo os níveis plasmáticos em 20-40%. Essa redução sérica de ácidos graxos livres melhora a ação da insulina nos músculos (efeito sensibilizador) e melhora a função fisiológica das células beta, pela redução da lipotoxicidade. Esse aumento de função das células beta chega a 60% e, diferentemente das sulfonilureias, tende a se manter por pelo menos 2 anos. As glitazonas não afetam diretamente a secreção de insulina e, por isso, não causam hipoglicemia (176).

Aplicações

A eficácia das glitazonas é considerada semelhante às sulfonilureias e metformina. Quando utilizadas em monoterapia, as glitazonas reduzem a glicemia de jejum em 35-40 mg/dl e a HbA1c em 1,0-1,5%.

Exercem um efeito diferente sobre o perfil lipídico. A rosiglitazona aumenta o LDL em 13-18 mg/dl, não tem

efeito sobre triglicerídeos, e aumenta o HDL em 2 a 3,4 mg/dl. A pioglitazona apresenta efeito neutro sobre LDL, reduz triglicerídeos em 26 a 53 mg/dl e aumenta HDL em 3,6 a 5,5 mg/dl. Ambos os agentes podem reduzir os níveis de partículas de LDL pequenas e densas[b] (176).

Como efeitos adicionais benéficos estariam as alterações de perfil lipídico (principalmente pioglitazona), redução da excreção renal de albumina, da pressão arterial e dos níveis de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) (183,186). Aumento no PAI-e está relacionado ao estado pró-trombótico observado nos pacientes com DM tipo 2 (6,186).

A pioglitazona é iniciada com 15mg via oral uma vez ao dia e a dose pode ser aumentada a cada 3-4 semanas até a dose máxima de 45mg/dia. As glitazonas tem início de ação lento, não se observando efeitos significativos até 4 meses de uso do medicamento. Podem ser utilizadas com ou sem alimentos (176).

Reações Adversas

As principais reações adversas são edema e ganho de peso (por volta de 2 Kg). Este deve-se a uma redistribuição da gordura corporal, com aumento da gordura subcutânea e redução da gordura visceral. O aumento de peso pode estar relacionado também a um aumento no volume plasmático (edema) (176). É um efeito dose-dependente. O ganho ponderal pode atingir 3,5 a 4 kg com rosiglitazona na dose de 8 mg/dia ou pioglitazona na dose de 30–45 mg/dia. A associação de um dos fármacos com metformina reduz em 50% o aumento de peso, principalmente quando a introdução da glitazona é posterior à introdução do metformina (186).

O edema se deve a uma redução na excreção renal de sódio e aumento da retenção de água. Pode ocorrer edema em membros inferiores em 3-5% dos pacientes e esta incidência aumenta com uso concomitante de outros antidiabéticos. Devido a esse problema de segurança, as glitazonas são contraindicadas a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva moderada ou grave (187). O edema é mais pronunciado em pacientes que fazem associação de glitazonas com insulina, havendo maior frequência de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, que já é duas a três vezes mais comum em pacientes diabéticos. Pode ocorrer, ainda, anemia dilucional, devido ao edema generalizado. A diminuição do hematócrito pode chegar a 2,5%, com aparecimento de anemia, necessitando suspensão do fármaco em menos de 1% dos usuários (188).

Apesar de hepatotoxicidade ter sido verificada com o uso de troglitazona (primeiro fármaco da classe), o que motivou sua retirada do medicamento do mercado, estudo de metanálise somando mais de 6.000 pacientes mostrou um número muito pequeno de casos com aumento de transaminases acima de 3 vezes do limite superior da normalidade, confirmando que em geral a pioglitazona e a rosiglitazona não induzem a hepatotoxicidade (188). Ainda assim, deve-se ter precaução no uso desses medicamentos em pacientes com função hepática diminuída e deve-se monitorar marcadores hepáticos (AST e ALT) antes do início do tratamento e anualmente (189). Se o nível de ALT de um paciente mantém-se 3 vezes acima do normal, o medicamento deve ser descontinuado.

---

[b] Partículas de LDL “pequenas e densas” são mais aterogênicas do que as partículas LDL normais.

Estudos relacionaram o uso de rosiglitazona com aumento no risco de eventos cardiovasculares e morte. Ainda que os resultados sejam controvertidos, uma metanálise mostrou um aumento na chance de infarto de 43% e de 64% na chance de morte por causas cardiovasculares (190). Esta relação desfavorável do risco/benefício foi o motivo da retirada desse medicamento da maioria dos países, incluindo o Brasil.

Orientações aos pacientes

- Aconselhar mulheres na pré-menopausa e pacientes anovulatórias a utilizar método contraceptivo, pois o medicamento pode estimular a ovulação;
- Instruir o paciente para relatar imediatamente sinais/sintomas suspeitos de insuficiência cardíaca congestiva (por exemplo, falta de ar, edema, rápido ganho de peso), disfunção hepática, ou qualquer tipo de alteração visual;
- Indicar ao paciente que o controle glicêmico pode não ocorrer durante cerca de 2 semanas e o efeito completo não pode ser realizado até 2-3 meses de terapia;
- Aconselhar o paciente para monitorar sinais/sintomas de hipoglicemia e relatar dificuldades com o controle glicêmico;

LEMBRE-SE!

As glitazonas, não são indicadas para pacientes com insuficiência cardíaca, e podem não ser a melhor opção para pacientes com doença arterial coronariana diagnosticada;

Biguanidas (Metformina)

Como ela age?

O efeito antidiabético das biguanidas é conhecido há décadas, mas devido à ocorrência de acidose láctica, somente a partir de 1995 essa classe passou a ser utilizada na rotina clínica. A metformina é o único fármaco dessa categoria atualmente disponível em nosso meio. Seu efeito é essencialmente extra-pancreático (6).

A metformina é eficaz apenas na presença de insulina, e seu efeito principal é diminuir a produção hepática de

glicose (191). Além disso, a metformina aumenta a utilização de glicose mediada por insulina em tecidos periféricos (tais como músculos e fígado), especialmente depois das refeições. Tem ainda um efeito antilipolítico que reduz as concentrações de ácidos graxos livres no sangue, reduzindo assim a disponibilidade de substrato para a gliconeogênese (191). Como resultado da melhora no controle glicêmico, as concentrações séricas de insulina diminuem ligeiramente (140).

Aplicações

Na ausência de contraindicações, a metformina é considerada a primeira escolha para o tratamento oral da diabetes do tipo 2. O consenso de 2006 da ADA e da EASD, atualizado em 2009 e 2012, propôs que a terapia com metformina (na ausência de contraindicações) deve ser iniciada simultaneamente com a intervenção em estilo de vida, no momento do diagnóstico de diabetes (137,192).

A redução na glicemia esperada com uso da metformina é da ordem de 50-80 mg/L e na HbA1c de 1-2%, uma resposta semelhante a que se obtém com uma sulfonilureia (192–199). Sua eficácia tende a diminuir com o tempo de uso, por mecanismos ainda desconhecidos.

Em pacientes obesos, metformina promove redução modesta de peso, ou pelo menos a estabilização de peso (191). Isto está em contraste com o ganho de peso, muitas vezes associado com o uso de insulina ou o tratamento com sulfonilureia (140). Num estudo amplo, por exemplo, os doentes tratados com glibenclamida, clorpropamida ou insulina ganharam uma média de 3,5 a 4,8 kg, enquanto aqueles que receberam a metformina não apresentaram alterações (200).

Além de causar a perda de peso modesta, a metformina tem outras vantagens em comparação com os demais agentes orais:

- A metformina é muito menos propensa a causar hipoglicemia. Contudo, monitorização sérica da glicose é ainda necessária durante as primeiras semanas ou meses de tratamento com metformina para prevenir este problema.

- Apresenta atividade redutora de lipídeos, o que resulta em diminuição nas concentrações de triglicerídeos séricos e ácidos graxos livres, pequena redução de LDL, e aumento modesto de HDL (201)

- Diminui eventos cardiovasculares e mortalidade, como ilustrado pelos resultados de uma revisão sistemática de 29 estudos com metformina em monoterapia, em comparação com outros agentes orais, insulina, dieta, ou placebo (202). Em pacientes com sobrepeso e obesos com diabetes, a metformina resultou em diminuição da mortalidade por todas as causas e em diminuição da taxa de infarto do miocárdio.

Eventos Adversos

Os principais efeitos adversos são gastrintestinais. Aproximadamente 20-30% dos pacientes se queixam de gos-

to metálico, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia. Estes efeitos tendem a melhorar com a continuação do tratamento e podem ser reduzidos com aumento gradual da dose, iniciando com doses baixas, pelo uso com alimentos ou uso de sistema de liberação controlada (203).

A incidência de acidose láctica com metformina é de 0,03 por 1000 pacientes/ano, sendo fatal em 30-50% dos casos. Ocorre pela inibição da oxidação da glicose e ciclo de Krebs nas mitocôndrias, favorecendo a glicólise anaeróbica e formação de lactato (131). Os sintomas incluem náusea, vômitos, fadiga grave, perda recente de peso, respiração rápida e intensa, câimbras, adormecimento, formigamento ou dores musculares, debilidade muscular com piora rápida (153,184). Achados recentes mostram que quando as contraindicações da metformina são seguidas, a incidência de acidose láctica é praticamente anulada.

As contraindicações incluem: problemas renais (creatinina ≥1,5 mg/dl em homens e ≥1,4 mg/dl em mulheres), insuficiência hepática ou respiratória, infecção grave, abuso de álcool e insuficiência cardíaca que requer tratamento farmacológico (203). A metformina deve ser utilizada com precaução em pacientes idosos >80 anos e recomenda-se monitoramento da função renal anualmente nesses pacientes.

Em casos de cirurgia é recomendado suspender temporariamente o medicamento antes do procedimento, para retomá-lo depois do paciente mostrar-se estável. A metformina também deve ser suspensa 48h antes e reintroduzida 48h após procedimentos radiológicos de contraste (131,203). Casos de anemia megaloblástica foram observados em 7% dos pacientes de ensaios clínicos utilizando metformina e se deve à interferência na absorção da vitamina B12. O quadro se normaliza com a suspensão do medicamento (203).

E SE O PACIENTE TIVER PROBLEMAS GASTRINTESTINAIS COM METFORMINA?

- Explique ao paciente que se trata de um efeito adverso conhecido medicamento, e saliente a importância do medicamento para o controle de diabetes;
- Esclareça que a reação costuma melhorar com o tempo de tratamento e pode ser amenizada com administração do medicamento próximo as refeições;
- O comprimido normal pode ser partido e tomado em duas metades. Alguns pacientes relatam que assim fica mais fácil engolir.
- É possível também reduzir o número de comprimidos ao dia (de 2 para 1, p.ex.), por alguns dias, para que o paciente tente se readaptar ao medicamento novamente.
- Se a reação for considerada intolerável pelo paciente, lembre-se que a formulação de liberação prolongada pode diminuir significativamente esse efeito, e pode ser uma alternativa, se houver concordância médica e do paciente;
- Em último caso, considere outras alternativas. Lembre-se que reações adversas são determinantes na adesão ao tratamento.

- O medicamento pode causar diarreia, dispepsia, flatulência, náuseas, vômitos. O paciente deve ser orientado quanto a esses riscos;
- Principalmente em pacientes idosos, instruir o paciente a relatar sinais/sintomas de acidose láctica (náuseas, vômitos, dor abdominal, taquipneia). Pacientes com 80 anos ou mais estão em maior risco;
- O paciente deve tomar os comprimidos com as refeições e comprimidos de liberação prolongada (Glifage XR) preferencialmente com a refeição noturna;
- Aconselhar hidratação adequada durante o tratamento, para evitar disfunção renal;
- Aconselhar pacientes a notificar profissionais de saúde sobre o uso de metformina antes de estudos radiológicos que utilizam corantes IV.

Medicamentos que agem no sistema de incretinas

Em indivíduos saudáveis, a ingestão de alimentos resulta em liberação de peptídeos gastrointestinais chamados incretinas (GLP-1 e GIP), bem como hormônios produzidos pelas células beta pancreáticas (insulina e amilina). O GLP-1 têm efeitos inibidores sobre o esvaziamento gástrico, a liberação de glucagon, e o apetite. Depois da absorção de alimentos, o GLP-1 promove a secreção de insulina, conhecido como o efeito de incretina. No diabetes, essas etapas estão reduzidas (153).

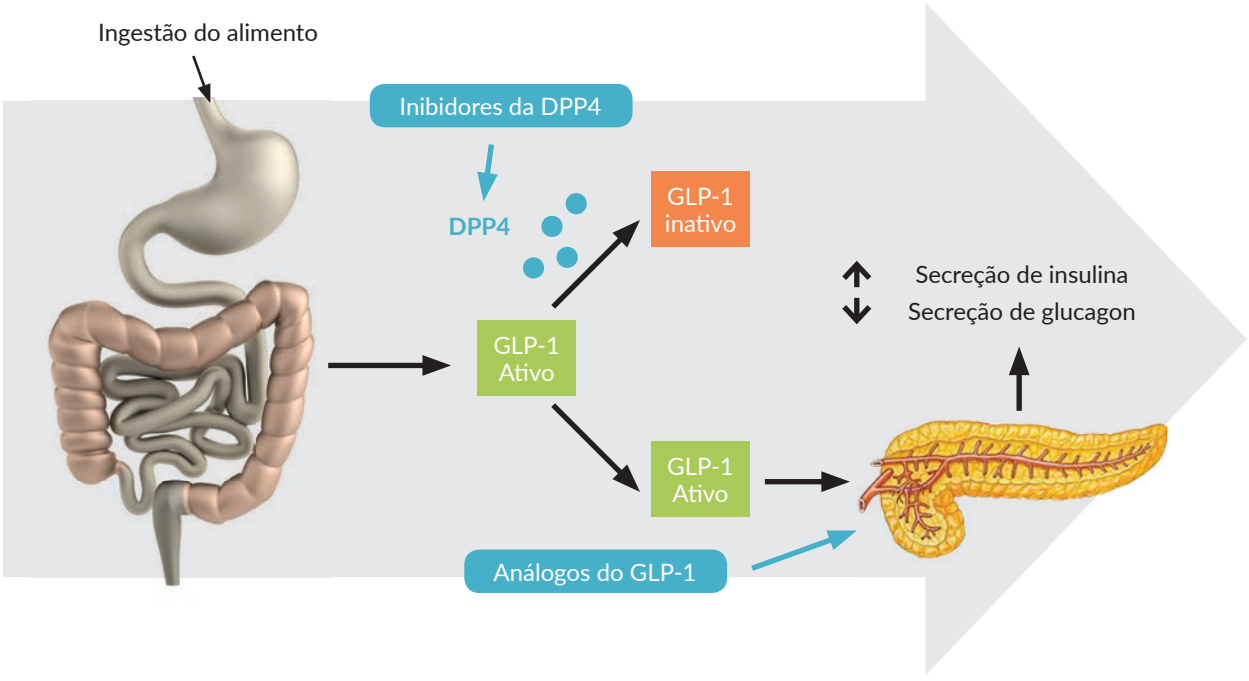
GLP-1 =

Peptídeo semelhante ao glucagon 1

GIP =

Polipeptídio inibitório gástrico

A descoberta do sistema das incretinas intestinais deu origem a duas classes de medicamentos: os inibidores da DPP4, que inibem a degradação do GLP-1, aumentando seus níveis plasmáticos, e os análogos do GLP-1, que mimetizam seus efeitos no pâncreas.



Análogos do GLP-1

EXENATIDA

Como ela age?

A exenatida (Byetta®) atua se ligando ao receptor de GLP-1 das ilhotas pancreáticas (204). Foi descoberta originalmente na saliva de um lagarto nativo do sudoeste americano conhecido como Monstro de Gila. É resistente ao DPP-4 e, portanto, a degradação. Apresenta uma meia-vida prolongada (2,4 horas) (205).

Os efeitos deste análogo são aumento da secreção de insulina, redução da produção e secreção de glucagon, lentificação do esvaziamento gástricos e aumento da sacietogênese, com consequente perda moderada de peso. O medicamento apresenta de aumento a secreção de insulina resposta dose-dependente e glicemia-dependente. Os seus efeitos insulinotrópicos são suprimidos quando a glicose plasmática se aproxima de 72 mg/dL (206). Como o GLP-1, a exenatida retarda o esvaziamento gástrico, suprime os níveis de glucagon elevados e leva à perda de peso.

Aplicações

A exenatida é um fármaco de segunda ou terceira linha, que pode ser utilizado em associação com a metformina, sulfonilureias, glitazonas ou insulina. Os principais inconvenientes desse medicamento são o alto custo e seus

efeitos colaterais, dose-dependentes, e mais acentuados nas primeiras semanas. Um segundo fator que reduz a adesão à exenatida é a via de administração subcutânea duas vezes ao dia, antes do café da manhã e antes do jantar. Não há restrição ao uso em idosos, com exceção daqueles portadores de insuficiência renal grave (8).

Eventos Adversos

Náuseas e vômitos são os eventos adversos mais comuns da exenatida e podem ser minimizados com a redução da dose (207). Casos de pancreatite aguda e insuficiência renal, raros, também foram relacionados ao medicamento.

A exenatida não deve ser utilizada em pacientes com clearance de creatinina inferior a 30 mL/min. Em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 mL/min), o monitoramento da creatinina sérica é justificado quando se inicia a terapia e após o aumento de dose (153,184).

Orientações aos pacientes

- Instruir o paciente a procurar atendimento médico imediato em casos de sintomas de pancreatite: dor abdominal intensa, quase sempre de início abrupto, na região superior do abdômen, que pode se irradiar para as costas.
- Aconselhar o paciente a relatar reações no local da injeção (por exemplo: nódulos, abscesso, celulite, ou necrose);
- Esclarecer que os efeitos colaterais do medicamento podem incluir diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos, constipação, tonturas ou irritabilidade;
- Para formulação de liberação imediata: instruir paciente a tomar contraceptivos orais ou antibióticos, pelo menos, 1 hora antes do medicamento;
- Para formulação de liberação imediata: caso uma dose tenha sido omitida, instruir que o paciente pule a dose. Não administrar a dose após uma refeição;
- Formulação de liberação prolongada: se uma dose for omitida, instruir o paciente para administrá-la o mais rápido possível, se a próxima dose for pelo menos 3 dias depois. Se a próxima dose for em 1 ou 2 dias, pular a dose esquecida e voltar à programação normal.

USO OFF LABEL

Devido aos seus benefícios na redução de peso, muitas pessoas não diabéticas desejam utilizar esse medicamento para emagrecimento, sem acompanhamento médico. O farmacêutico deve desaconselhar o uso nesses casos, indicando os riscos da terapia e aconselhando o acompanhamento do paciente em programa de perda de peso.

Como ela age?

A liraglutida (Victoza®) é um análogo de GLP-1 que foi modificado para se ligue de forma não covalente à albumina do soro, por meio de uma cadeia lateral de lipídeos, resultando numa degradação mais lenta (meia-vida de 14 horas), e permitindo a administração por via subcutânea uma vez por dia (208).

Aplicações

Encontra-se disponível para utilização como monoterapia, ou em combinação com agentes orais ou insulina, em adultos com diabetes tipo 2. Assim como a exenatida, não é considerada uma terapia de primeira linha.

A liraglutida está disponível em canetas pré-cheias. A dose inicial é de 0,6 mg uma vez por dia durante uma semana, para reduzir os efeitos secundários gastrintestinais (209). Depois de uma semana, a dose deve ser aumentada para 1,2 mg uma vez por dia durante uma semana. Se a glicose plasmática ainda assim permanecer acima da meta terapêutico, a dose pode ser aumentada para 1,8 mg uma vez por dia.

A Liraglutida está associada com uma redução no peso em pacientes diabéticos (diferença -1,4 a -3,5 kg) quando comparado com o placebo, a sitagliptina, insulina ou glimepirida (209,210). Isto pode ser uma vantagem em diabéticos obesos. Por outro lado, é contraindicada a pacientes com história pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla e história de pancreatite (8).

USO *OFF LABEL* PASSARÁ A USO *ON LABEL*

O uso da liraglutida para tratamento da obesidade foi em 2016 aprovado pelos órgãos regulatórios e está disponível no Brasil sob o nome comercial SAXENDA(R), do laboratório NOVO-NORDISK. O Saxenda está indicado para o tratamento de obesidade em adultos com IMC superior a 30 kg/m^2 ou em pacientes adultos com IMC superior a 27 kg/m^2 com doenças associadas, como hipertensão arterial, diabetes tipo 2 ou dislipidemia. Uma bula do novo medicamento está disponível em: http://bulario.net/saxenda/

Eventos Adversos

Os eventos adversos mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia, que ocorreram nos estudos apresentados anteriormente em taxas de 10 a 40% (210). Em cinco ensaios com liraglutida, incluindo mais de 3900 pacientes, houve sete casos de pancreatite em pacientes randomizados para liraglutida e um caso de um paciente utilizando outro medicamento para a diabetes. Neste momento, não existem dados suficientes para saber se existe uma relação causal, embora outros análogos de GLP-1 análogos tenham sido associados com pancreatite (153).

O risco de hipoglicemia é pequeno. Em um ensaio, hipoglicemia leve ocorreu em cerca de 10% dos indivíduos em monoterapia com liraglutida, em comparação com 24% com a glimepirida (211).

Orientações aos pacientes

- Oriente o paciente a não compartilhar a caneta de liraglutida com outras pessoas, pois isso pode aumentar o risco de transmissão de infecções;
- Aconselhar paciente a manter hidratação adequada;
- O medicamento pode levar a dor de cabeça, náuseas, diarreia, dispepsia e constipação transitórios, o paciente deve ser orientado quanto a esses riscos;
- Instruir paciente a relatar sinais/sintomas de pancreatite (ou seja, dor abdominal persistente grave);
- Aconselhar paciente a relatar sinais/sintomas de hipoglicemia e hiperglicemia;
- O paciente deve administrar o medicamento uma vez por dia, a qualquer hora do dia. Demonstrar o uso da caneta aplicadora, principalmente a contagem da dose.

E se o paciente esquecer a aplicação diária?

Instruir a administração assim que ele se lembrar naquele dia e a próxima dose como de costume (no outro dia, no horário habitual). Não aumentar a dose ou tomar o dobro da dose no dia seguinte. Se mais de três dias se passaram desde a última dose, é recomendado interrupção do medicamento e reavaliação.

Inibidores da DPP-IV (Gliptinas)

Como eles agem?

A Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4) é uma enzima que desativa uma variedade de peptídeos bioativos, incluindo o GIP e GLP-1. Esta desativação pode afetar a regulação da glicemia através dos múltiplos efeitos do GLP-1, descritos acima (212). Estes inibidores, ao contrário de outras terapias baseadas em GLP-1, podem ser administrados por via oral. A sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina e alogliptina são os principais representantes da classe (213)(Tabela 8).

	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	ALOGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA
Dosagem	50 mg ou 100 mg 1x ou 2x dia	50 mg 2x dia	25 mg 1x dia	2,5mg ou 5 mg 1 x dia	5 mg 1 x dia
Meia-vida	8-24 h	1-4 h	12-21 h	2-4 h (3-7 h metabólito ativo)	10-40 h
Metabolismo	Pouco metabolizado	Inativado no fígado	Pouco metabolizado	Gera metabólitos ativos	Pouco metabolizado
Eliminação	Renal (80% inalterado)	Renal (55% como metabolito)	Renal (> 70% inalterado)	Renal (21-52% como metabolito)	Biliar (inalterado) <6% via renal

Aplicações

Os inibidores da DPP4 em monoterapia levam a redução na glicemia em jejum de 18 mg/dl, no pós-prandial de 25 mg/dl e na HbA1c de 0,7%. Estes medicamentos apresentam custo elevado e não são considerados como a terapia inicial para a maioria dos pacientes com diabetes do tipo 2. Eles podem ser considerados como monoterapia em pacientes que são intolerantes ou têm contraindicação à metformina, sulfonilureias ou glitazonas. São utilizados principalmente como terapêutica adjuvante para pacientes que estão inadequadamente controlados com metformina, uma glitazona ou uma sulfonilureia (6,153).

Os diferentes inibidores de DPP-4 parecem ter eficácia glicêmica semelhante. Os resultados de uma metanálise de estudos que compararam sitagliptina com placebo ou vildagliptina com placebo sugerem eficácia semelhante (diferença da média na A1c de -0,74% e -0,73% para a sitagliptina e vildagliptina em comparação com placebo, respectivamente) (214). Segunda meta-análise de ensaios com sitagliptina e vildagliptina mostraram resultados semelhantes (215).

A sitagliptina, saxagliptina, alogliptina e vildagliptina requerem ajuste de dose em pacientes com doença renal crônica. A linagliptina é eliminada principalmente através do sistema biliar não requerendo ajuste, e portanto, pode ser uma alternativa nessa população.

Eventos Adversos

Estes são medicamentos relativamente novos e existem poucos dados sobre sua segurança em longo prazo, mortalidade, complicações diabéticas, ou qualidade de vida.

Os inibidores da DPP4 foram bem tolerados em estudos de curto prazo. Não há nenhum efeito sobre o peso corporal ou risco de hipoglicemia (na ausência de um tratamento concomitante com insulina ou sulfonilureias). Efeitos colaterais comumente relatados incluem dor de cabeça, nasofaringites e infecção do trato respiratório superior (216).

Tem havido relatos de casos pós-comercialização de pancreatite aguda em pacientes em uso de sitagliptina, saxagliptina e alogliptina (153). Este achado é semelhante a relatos de casos descrevendo pancreatite em pacientes

tratados com exenatida. Em um estudo de coorte retrospectivo, a incidência de pancreatite aguda em usuários de sitagliptina foi de 5,6 casos por 1000 pacientes-ano, similar à incidência no grupo controle (217). Por outro lado, em um estudo de caso-controle de base populacional, o tratamento com a terapia à base de GLP-1 (sitagliptina e exenatida) foi associado a um aumento do risco de hospitalização por pancreatite aguda (chance duas vezes maior) (218). Não está claro, ainda, se a exposição a inibidores de DPP-4 ou outros fármacos que atuam através de GLP-1 desempenham um papel causal para o desenvolvimento da pancreatite.

Orientações aos pacientes

- Instruir pacientes a relatar sintomas suspeitos de pancreatite aguda (dor abdominal persistente grave que pode irradiar para as costas, que pode ou não ser acompanhada de vômitos) e interromper imediatamente o medicamento, caso ocorram esses sintomas;
- Esclarecer que esses medicamentos podem predispor a dor de cabeça, nasofaringites ou infecção respiratória;
- Aconselhe o paciente a monitorar sinais/sintomas de hipoglicemia, se em uso de combinações, e relatar dificuldades com o controle glicêmico;
- Aconselhar o paciente, que nos casos de esquecimento de dose, essa deve ser omitida e o tratamento deve seguir com a próxima dose regularmente agendada. Não administrar uma dose dobrada.

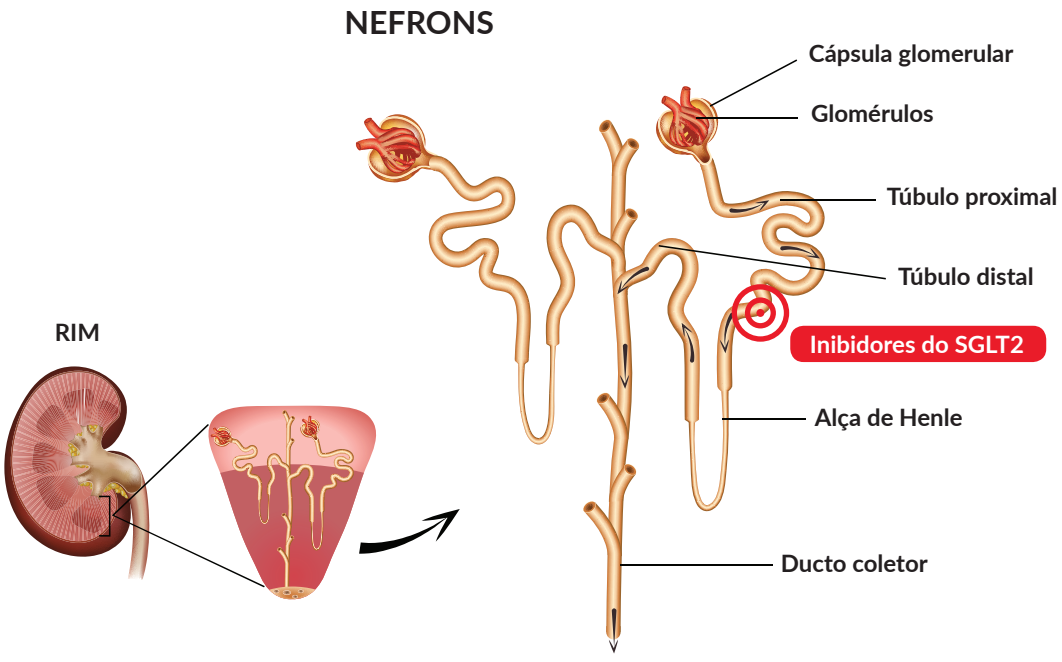
NÃO USE EM ASSOCIAÇÃO COM ANÁLOGOS DO GLP-1

Os inibidores da DPP-4 não devem ser utilizados em associação com GLP-1 análogos, pelo alto risco de hipoglicemia. Associações possível incluem com metformina, sulfonilureias, glitazonas e insulina.

Inibidores SGLT2

Como eles agem?

O co-transportador glicose-sódio do tipo 2 (SGLT2), é expresso no túbulo proximal e media a reabsorção de aproximadamente 90% da carga de glucose filtrada. Inibidores do SGLT2 promovem a excreção renal de glicose e, assim, reduzem modestamente os níveis de glicemia em pacientes com diabetes tipo 2. O efeito de redução da glicose é independente da insulina (função das células beta e da sensibilidade à insulina) (219). A **canagliflozina** (Invokana® Janssen) está aprovado para uso no Brasil, Europa e Estados Unidos, e outros inibidores de SGLT2 estão em desenvolvimento.



Aplicações

Os inibidores da SGLT2 podem desempenhar um papel como um agente de terceira linha em pacientes com controle inadequado da glicemia com dois agentes orais (por exemplo, metformina e sulfonilureia) ou se, por algum motivo, a combinação de metformina e insulina não é uma opção terapêutica (219).

Estes fármacos têm sido estudados como monoterapia e em combinação com metformina, sulfonilureias, pioglitazona, sitagliptina e insulina (220). Em meta-análises de ensaios clínicos comparando inibidores SGLT2 com placebo ou outros fármacos ativos (metformina, sulfonilureias, inibidores da DPP-4, insulina), os inibidores SGLT2 reduziram a A1c em cerca de 0,5% a 0,7%, revelando-se agentes redutores de glicose de baixa potência, semelhantes aos inibidores da DPP-4.

Os benefícios gerais de inibidores SGLT2 incluem uma redução da pressão arterial e peso, e uma baixa incidência de hipoglicemia quando utilizado como monoterapia ou em combinação com metformina. Em uma revisão sistemática de ensaios com **dapagliflozina** (Forxiga® Astra Zeneca), houve uma redução na pressão arterial sistólica em todas as doses (-1,3 a -7,3 mmHg, em comparação com +0,2 a -0,11 mmHg nos grupos de controle). Em ensaios de 12 semanas com dapagliflozina, canagliflozina e **empagliflozina** (Jardiance® Boeringher Ingelheim), perda de peso de 2-3 kg foi relatada. A perda de peso parece ser mantida ao longo do tempo. Em uma meta-análise de três estudos de longo prazo (48 a 52 semanas), comparando dapagliflozina (10 mg por dia) versus placebo, houve uma redução significativa no peso no grupo dapagliflozina (diferença média de -2,36 kg, 95% CI -2,85 a -1,88) (221). Este pode ser um efeito promissor desses medicamentos para diabéticos obesos.

Eventos Adversos

Os eventos adversos dos inibidores de SGLT2 incluem um aumento da incidência de candidíase vaginal, relatado em 10 a 15% das mulheres (222). Além disso, houve um pequeno, mas significativo, aumento da taxa de infecções do trato urinário (8,8% versus 6,1% com placebo). Houve 10 casos de câncer de bexiga diagnosticados entre os usuários com dapagliflozina em ensaios clínicos, dos quais cinco ocorreram nos primeiros seis meses de tratamento, um intervalo demasiadamente curto, indicando improvável relação com dapagliflozina. No entanto, estas constatações levaram o FDA a recomendar estudos de vigilância pós-comercialização. Não existem dados de segurança a longo prazo no que diz respeito aos efeitos da glicosúria crônica no trato urinário. Além disso, não há dados sobre desfechos microvasculares ou cardiovasculares.

Canagliflozina é administrado por via oral antes da primeira refeição do dia. A dose inicial é de 100 mg uma vez por dia, e pode ser aumentada até 300 mg por dia para atingir objetivos glicêmicos. Em pacientes com insuficiência renal moderada (taxa de filtração glomerular estimada de 45-59 mL/min), a dose não deve exceder 100 mg por dia. Canagliflozina não deve ser administrada a pacientes com taxa de filtração glomerular <45 mL/min ou em doentes com insuficiência hepática grave. Não é necessário qualquer ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (153).

Orientações aos pacientes

- Aconselhar o paciente a relatar sintomas de hipotensão ou hipercalemia (por exemplo, arritmias, fraqueza muscular, parestesia);
- Aconselhar o paciente a relatar sintomas de hipoglicemia e agravos (por exemplo, trauma, infecção ou cirurgia);
- O medicamento pode causar aumento da frequência urinária, prurido vulvovaginal, sede, constipação e náuseas;
- Aconselhe paciente a procurar o médico em casos de sintomas infecção micótica genital ou infecção do trato urinário;
- Aconselhe os pacientes a tomar o medicamento antes da primeira refeição do dia.

USO RESTRITO EM DIABÉTICOS

Dada a ausência de dados de eficácia e segurança a longo prazo, inibidores de SGLT2 não são recomendados para uso de rotina em pacientes com diabetes tipo 2. Esses medicamentos podem desempenhar um papel apenas como um agente de terceira linha em pacientes com controle inadequado da glicemia com agentes orais, associados ou não a insulina.

TABELA 9. RESUMO DOS PRINCIPAIS MEDICAMENTOS ORAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

Medicamentos e dose (mínima e máxima em mg/dl)	Administração	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contraindicações	Eventos Adversos	Outros efeitos benéficos
Clorpropamida (125 a 500) Glibenclamida (2,5 a 20) Glipizida (2,5 a 20) Gliclazida (40 a 320) Gliclazida MR (30 a 120) Glimepirida (1 a 8)	VO - Uma a duas tomadas/dia	60-70	1,5-2,0	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento de peso e não protege contra retinopatia)	
Repaglinida (0,5 a 16) Nateglinida (120 a 360)	VO – Três tomadas/dia	20-30	1,0-1,5	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
Acarbose (50 a 300)	VO - Três tomadas/dia	20-30	0,5-0,8	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico
Pioglitazona (15 a 45)	VO - Uma tomada/dia	35-65*	0,5-1,4*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática
Metformina (1.000 a 2.550)	VO - Duas a três tomadas/dia	60-70	1,5-2,0	Gravidez Insuficiência renal Insuficiência hepática Insuficiência cardíaca Insuficiência pulmonar Acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso

Medicamentos e dose (mínima e máxima em mg/dl)	Administração	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contraindicações	Eventos Adversos	Outros efeitos benéficos
Exenatida (5 mcg e 10 mcg)	Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar pela via SC	30*	0,8-1,2	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Hipoglicemia principalmente quando associado a secretagogos, náusea, vômitos e diarreia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Redução de peso Redução da pressão arterial sistólica
Liraglutida (0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg)	Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC Uma vez ao dia, independente do horário da refeição, reduzindo a HbA1c em 0,8 a 1,1%.					
Sitagliptina (50 mg ou 100 mg)	VO - Uma ou duas tomadas/dia	20*	0,6-0,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náusea e cefaleia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal
Vildagliptina (50 mg)	VO - Duas tomadas/dia					
Saxagliptina (2,5 mg ou 5 mg)	VO – Uma tomada/dia					
Linagliptina 5 mg	VO - Uma tomada/dia					

* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos. Adaptada de (6)

Insulinas

Tipos de insulina

A história da descoberta da insulina remonta ao início do século passado, entretanto os anos 80 marcam o início do uso da insulina humana. Até então, eram utilizadas somente insulinas de origem animal. As insulinas humanas são obtidas hoje por biotecnologia (DNA recombinante), em que parte do gene da insulina ou de pró-insulina é introduzido no genoma de bactérias Escherichia coli ou do fungo Saccharomyces cerevisae, a fim de que essas produzam insulina humana em escala industrial (84).

Atualmente, as insulinas podem ser classificadas de acordo com sua origem e perfil farmacocinético. Com relação à origem elas podem ser: 1) bovinas, que diferem da insulina humana em 3 aminoácidos (alanina e valina na cadeia A e alanina na cadeia B); 2) suínas, que diferem em apenas 1 aminoácido (alanina na cadeia B); 3) humana e 4) análogos da insulina, obtidas por modificação da insulina humana em laboratório. Por sua estrutura proteica, a insulina não pode ser utilizada por via oral, pois seria inativada pela ação do ácido e enzimas gástricas, devendo ser utilizada pela via parenteral (223).

O perfil de imunogenicidade das insulinas é importante para o sucesso do tratamento, pois a formação de anticorpos anti-insulina (IgG e IgM) pode resultar em resistência e, mais raramente, alergia. Os anticorpos podem também se ligar à insulina, tornando-a temporariamente inativa. Isso pode resultar em requerimentos maiores de insulina ou em um padrão de ação inconsistente, interferindo no controle glicêmico. A insulina de origem bovina é a mais imunogênica, seguida das insulinas mistas (bovina + suína), suínas e humanas (131,223).

Além da origem da insulina, seu grau de purificação também é importante. Este é medido pelo conteúdo de pró-insulina em ppm (partes por milhão). As técnicas de purificação por processos cromatográficos tem gerado insulinas cada vez mais purificadas, denominadas monopico ou monocomponentes. As insulinas humanas são monocomponentes (223).

Principais insulinas e análogos disponíveis no Brasil

TIPO/ PERFIL DE AÇÃO	ORIGEM	NOME COMERCIAL®
Lispro / Ultra Rápida	Análoga	Humalog
Aspart / Ultra Rápida	Análoga	NovoRapid
Glulisina / Ultra Rápida	Análoga	Apidra
Regular / Rápida	Humana	Novolin R, Humulin R, Insuman R, Biohulin R
	Suína monocompetente	Actrapid MC
NPH / Intermediária	Humana	Novolin N, Humulin NPH, Insuman N, Biohulin N

TIPO/ PERFIL DE AÇÃO	ORIGEM	NOME COMERCIAL®
Detemir / Basal longa	Análoga	Levemir
Glargina / Basal longa	Análoga	Lantus
Degludec / Basal longa	Análoga	TresibaTM
Mistura NPH + R 85/15	Humana	Insuman Comb 85/15
Mistura NPH + R 80/20	Humana	Novolin 80/20§
Mistura NPH + R 75/25	Humana	Insuman Comb 85/15
Mistura NPH + R 70/30	Humana	Humulin 70/30,
Bifásica Aspart + Aspart Protamina 70/30	Análoga	NovoMix
Bifásica Lispro + Lispro Protamina 75/25	Análoga	Humalog Mix25

Farmacocinética das insulinas

Diversos fatores podem influenciar as características farmacocinéticas da insulina, incluindo via de administração, local de aplicação e a formulação. As insulinas podem ser divididas em de ação ultrarrápida, rápida, intermediária e prolongada (basal).

Fatores que alteram o início e a duração da ação da insulina

FATOR	COMENTÁRIOS
Via de administração	Início da ação mais rápido e duração mais breve para IV>IM>SC; Insulina nasal tem início mais rápido e duração mais curta do que a insulina SC. Semelhante à farmacocinética IV.
Anticorpos à insulina	Anticorpos IgG ligam-se à insulina quando ela é absorvida e a liberam lentamente, com isso retardando ou prolongando seu efeito.
Função tireoidiana	Hipertireoidismo aumenta a depuração, mas também aumenta a ação da insulina, tornando o controle difícil. Os pacientes se estabilizam à medida que se tornam eutireoideos.
Local da injeção	Absorção mais rápida no abdômen, intermediária no braço e mais lenta na coxa; Menor variação observada em diabetes tipo 2 e com insulina lispro.
Exercício na área injetada	Exercício extenuante de uma área injetada nos 60 minutos antes ou depois da aplicação pode aumentar a taxa de absorção. Maior efeito sobre a insulina regular em relação à insulina NPH.
Temperatura ambiente	Calor (p.ex. clima quente, banho quente, sauna) aumente a taxa de absorção. O frio tem efeito contrário.
Massagem local	A massagem da área injetada por 30 min aumenta substancialmente a taxa de absorção da insulina regular, de ação intermediária e prolongada.
Lipo-hipertrofia	Absorção da insulina é retardada em locais lipo-hipertróficos.
Preparação da insulina	Formas mais solúveis de insulina são absorvidas mais rapidamente e tem ação mais curta. A insulina humana tem ação mais curta do que a de origem animal.
Misturas de insulina	As propriedades de curta ação da insulina regular podem se perder se forem misturadas com insulina lenta.

IgG, imunoglobulina G; IM, intramuscular; IV, intravenosa; SC, subcutânea. Adaptado de: (224)

As insulinas de ação rápida incluem a **regular, lispro, aspart e a glulisina**. A insulina humana regular pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), sendo essa última mais comum. A absorção a partir da via IM é variável e não confiável, especialmente em pacientes hipovolêmicos. O uso da via IV é reservado a situações de emergência como crises hiperglicêmicas, exercendo efeito máximo em 10-30 minutos e sendo rapidamente dissipada (223).

A insulina lispro apresenta como modificações a troca de posições entre a prolina da posição 28 e a lisina na posição 29 da cadeia B. Os efeitos farmacocinéticos e dinâmicos são muito semelhantes à insulina aspart e os efeitos sobre o controle da glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada também (225).

A insulina aspart é idêntica estruturalmente à insulina humana a não ser pela substituição da prolina na posição 28 da cadeia B pelo ácido aspártico, o que reduz a tendência de agregação entre os monômeros. Essa modificação faz com que, em relação à insulina humana, a aspart seja absorvida na metade do tempo e com uma concentração sérica duas vezes maior. Do ponto de vista clínico, demonstrou-se que a insulina aspart administrada imediatamente antes das refeições promove uma melhora na glicemia pós-prandial melhor do que a insulina regular em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Isso reflete também em melhor controle da HbA1c em longo prazo (>3 anos). A frequência de episódios de hipoglicemia também tende a ser menor com a aspart em comparação com a regular.

Desenvolvida mais recentemente, a insulina glulisina (apidra®) é obtida pela substituição da asparagina da posição B3 pela lisina e da lisina da posição B29 pela glutamina na insulina humana. Sua farmacocinética é similar à insulina lispro e aspart e sua principal vantagem provém de um efeito anti-apoptótico sobre as celular beta. Isso resulta e menor destruição das células beta induzida por citocinas e ácidos graxos. Por outro lado, sua maior afinidade por receptores IGF-1 (fator de crescimento insulina “like”) podem estimular efeitos mitogênicos, o que requer estudos em longo prazo sobre potencial tumorogênico (226).

As formulações bifásicas contendo insulinas análogas não podem ser misturadas à insulina NPH, pois isso altera as propriedades farmacocinéticas. Assim, essas misturas contém somente insulinas análogas, sendo uma delas na forma protamina, o que aumenta seu tempo de ação. Estas apresentam como vantagens a melhora na comodidade do uso e qualidade de vida dos pacientes e como principal desvantagem o custo. Exemplos dessa misturas disponíveis no mercado são Aspart/ Aspart Protamina e Lispro/ Lispro Protamina (ver tabela das insulinas disponíveis no Brasil).

As insulinas de ação intermediária incluem a NPH (Isofana) e a lenta (Zíncica), sendo esta última muito pouco utilizada. Essas insulinas são liberadas lentamente a partir dos pontos de administração SC e alcançam atividade máxima após 6-12 horas. A insulina NPH apresenta como principais desvantagens uma alta variabilidade no perfil de absorção tanto entre diferentes indivíduos como no mesmo paciente em diferentes dias. Um dos pontos que influenciam essa variação é qualidade da homogeneização da suspensão de insulina antes da aplicação. Esta deve feita girando-se suavemente o frasco de insulina

“A insulina NPH apresenta como principais desvantagens uma alta variabilidade no perfil de absorção tanto entre diferentes indivíduos como no mesmo paciente em diferentes dias”

entre as mãos. As consequências dessa não conformidade incluem episódios de hipoglicemia noturna, grandes variações nos níveis de glicemia e insulinemia e hiperglicemia pré-prandial (223).

As insulinas de ação longa são absorvidas mais lentamente que as intermediárias, proporcionando um suprimento "constante" de insulina circulante, quando administradas 1-2 vezes ao dia. A insulina glargina (Lantus®) é um análogo da insulina humana obtido por bioengenharia com atividade prolongada e sem pico de concentração plasmático. É administrada, em geral, 1 vez ao dia por via SC ao deitar, em esquema que pode incluir também insulina regular pré-prandial ou ultrarrápida. É obtida pela inserção de duas argininas na região C-terminal da cadeia B e substituição da asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A. Isso dá origem a uma insulina estável e solúvel em pH 4. Quando administrada no tecido subcutâneo (pH 7,4) a solução ácida se neutraliza e precipita em microcristais, que se dissolvem liberando insulina na corrente sanguínea de forma lenta e sem picos. Além disso apresenta menor variabilidade de absorção de seu sítio de aplicação se comparada à insulina NPH. A glargina não pode ser misturada a outras insulinas, devido à diferença de pH que pode gerar precipitação. O controle da HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2 é semelhante comparando as insulinas NPH e glargina. Entretanto, a incidência de hipoglicemia noturna é significativamente menor com a insulina glargina (227).

"A insulina glargina tem como vantagens sobre a NPH uma duração de efeito de 24 horas, menos variabilidade interindividual, e menor incidência de hipoglicemia noturna"

A detemir (Levemir®) é outra insulina análoga solúvel de ação longa, obtida pela adição de um ácido graxo (ácido mirístico) à insulina humana. Esta modificação promove grande união da detemir à albumina sérica e no tecido subcutâneo tornando sua liberação lenta e seu tempo de ação mais prolongado. A detemir é solúvel em pH neutro, permanecendo, portanto, líquida na aplicação subcutânea. Isso tende a promover menor variabilidade na absorção. A incidência de hipoglicemia com a detemir é semelhante à glargina (223).

A insulina degludec é quase idêntica à insulina humana, com exceção da eliminação do último aminoácido da cadeia B e a adição de uma ligação a partir de glutamil LysB29 a um ácido graxo hexadecanedioico (228). Esta característica permite-lhe formar multi-hexâmeros solúveis no local de injeção, a partir do qual, monômeros são lentamente separados e absorvidos. Esta propriedade confere uma ação de longa duração (> 40 horas) e reduz a variabilidade na concentração plasmática com dose única diária. Em contraste com glargina e insulina detemir, degludec pode ser misturada com insulinas de ação rápida, sem alterar sua cinética ou da insulina de ação rápida. A degludec foi aprovada para uso no Brasil recentemente, no entanto existe a preocupação com um potencial aumento do risco cardiovascular (229).

Também recentemente, uma nova formulação de insulina inalatória Afrezza® foi reintroduzida no mercado. Lembramos que anteriormente, em 2006 a formulação inalatória Exubera® foi voluntariamente retirada do mercado pelo fabricante, por problemas comerciais e relacionados a segurança. A nova formulação é composta por insulina humana recombinante e um excipiente inerte. Sua ação se inicia após 15 minutos da inalação, tem pico após cerca de 50 minutos e termina completamente após cerca de duas horas e meia. Dessa forma, ela deve ser administrada como uma insulina prandial, ou seja, utilizada antes das refeições para reduzir a glicemia pós-prandial.

O principal efeito adverso dessa formulação inalatória é a tosse no início do tratamento e a principal desvantagem é o alto custo do tratamento. Em resumo, a insulina inalada oferece uma alternativa não invasiva para administração de insulina pré-refeições, com eficácia hipoglicemiante levemente inferior à insulina regular subcutânea e maior aceitabilidade pelo paciente. Preocupações quanto a sua intercambialidade com as insulinas injetáveis, e os possíveis eventos adversos pulmonares ainda precisam ser investigadas e esclarecidas em longo prazo (230).

A tabela 10 resume as principais características das formulações de insulina. Cabe frisar, que após administração por via subcutânea, ocorre variabilidade individual na duração e atividade máxima das formulações de insulina e também variabilidade dia a dia no mesmo paciente.

Tabela 10. Características das formulações de insulinas após injeção subcutânea

PREPARAÇÃO/AÇÃO	APARÊNCIA	INÍCIO DA AÇÃO	PICO	DURAÇÃO
		Ultrarrápida		
Lispro	Límpida	15-30 min	0,5-3 h	3-5 h
Aspart	Límpida	15-30 min	0,5-3 h	3-5 h
Glulisina	Límpida	15-30 min	0,5-3 h	3-4 h
Inalada	-	10-20 min	0,5-3 h	~6 h
		Rápida (R)		
Regular (cristalina)	Límpida	30-60 min	2-4 h	6-8 h
		Intermediária		
NPH§ (Isofana)	Turva	1-2 h	6-12 h	18-24 h
Lenta (Zíncica)	Turva	1-3 h	6-12 h	18-26 h
		Longa		
Detemir	Límpida	3-4 h	Mínimo	> 24 h
Glargina	Límpida	4-6 h	Mínimo¤	> 24 h
Degludec	Límpida	Após 2h	Sem pico	> 40 h
		Misturas		
NPH/Regular 70/30	Turva	45 min	7-12 h	16-24 h
Aspart/Aspart Protamina 70/30	Turva	10-20 min	1-4 h	15-18 h
Lispro/Lispro Protamina 75/25, 50/50	Turva	15 min	1-6 h	18-24 h

*Perfil de ação aproximado. Os valores podem variar entre pacientes e entre aplicações num mesmo paciente. §NPH, Neutra Protamina Hagedorn. ¤Após um intervalo de tempo de aproximadamente 5 horas, a insulina glargina apresenta um efeito contínuo constante durante um período de 24 h.

Esquemas de tratamento com insulina

A insulina continua sendo o tratamento padrão do diabetes (tipo 1 e tipo 2), pois apresenta os melhores resultados em termos de eficácia e controle metabólico, mesmo em pacientes em estágios avançados. Seu uso, entretanto, apresenta importantes barreiras, principalmente relacionadas à conveniência de sua administração por via subcutânea. Isso dificulta a adesão terapêutica e sua aceitabilidade entre profissionais e pacientes. Esses fatores fazem

com que muitos pacientes só iniciem uso da insulina quando do surgimento de complicações crônicas graves.

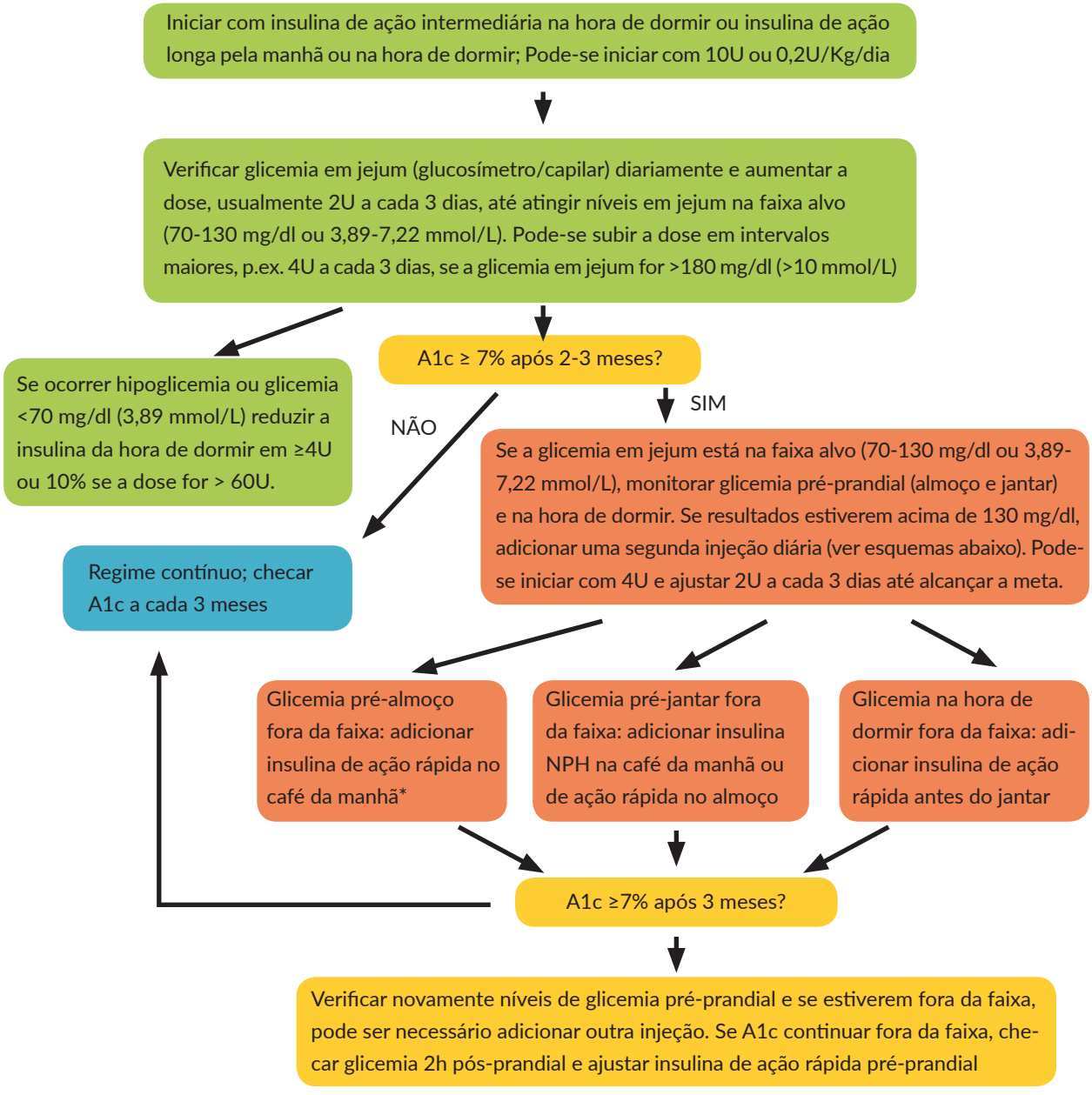
A terapia com insulina tem como vantagem uma atuação direta no mecanismo patogênico do diabetes tipo 2, notadamente a insulinorresistência e a deficiência secretória. Estudos mostram que o uso de insulina melhora significativamente a secreção em pacientes com diabetes tipo 2, pela redução na glicemia, e a sensibilidade periférica (231). Deve-se considerar o início do tratamento com insulina quando o paciente apresenta sinais de comprometimento pancreático grave, que impedem o controle somente com agentes orais. Os critérios para início de insulina em diabetes tipo 2 são (189):

- Perda de peso não desejada
- Cetoacidose diabética
- Estresse metabólico agudo (p.ex. infecção, infarto do miocárdio ou cirurgia)
- Falha no alcance das metas com agentes orais
- Recorrência de complicações agudas
- Gravidez

O tratamento pode ter início com uma única dose de insulina intermediária ou de ação longa (NPH, glargina, detemir) aplicada na hora de deitar, uma combinação de insulina e agentes orais ou tratamento intensivo utilizando insulina intermediária ou longa para cobertura basal e insulina de ação rápida ou ultrarrápida às refeições. Preparações bifásicas (misturas) também encontram-se disponíveis.

O tratamento com insulina no diabetes tipo 2 geralmente com uma insulina NPH noturna (ou glargina ou detemir), na dose de 10U ou 0,2 U/Kg/dia. Nesta etapa, se o paciente utiliza metformina ou uma glitazona, este pode ser mantida. Nestes casos, sulfonilureias ou glinidas devem ser suspensas. Considerando a ação noturna da insulina, o monitoramento do resultado é feito pela glicemia capilar em jejum e, após 8-12 semanas, pela HbA1c. A dose da insulina noturna é ajustada conforme o resultado da glicemia em jejum. Quando este esquema terapêutico não é suficiente para alcance das metas, é útil monitorar os resultados de glicemia pré-prandial, o que pode levar à adição de uma segunda insulina (regular, intermediária ou longa). Para mais detalhes, consulte a seguir o algoritmo para início e ajuste do tratamento com insulina em pacientes com diabetes tipo 2 (143).

O tratamento intensivo com insulina, sem uso de hipoglicemiantes orais, tenta mimetizar o padrão da secreção fisiológica. Isso envolve o uso de insulina de ação longa ou intermediária que se aproxima da secreção basal de insulina e insulinas de ação curta administradas antes das refeições, que imitam a secreção de pico de insulina que ocorre após uma alimentação. Enquanto indivíduos normais secretam variáveis quantidades de insulina de acordo com seus níveis de glicemia, pacientes com diabetes necessitarão monitorar seus níveis de glicemia a fim de ajustar às doses de insulina às suas necessidades específicas (231).



Os esquemas de insulina devem levar em conta o estilo de vida e alimentação do paciente. O algoritmo pode apenas prover diretrizes básicas para início e ajuste da insulina. Pré-misturas de insulina não são recomendadas durante ajuste da dose, entretanto, elas podem ser convenientes antes do café da manhã e jantar se as proporções de insulina rápida e intermediária do paciente estiverem disponíveis no mercado na forma de pré-misturas (137).

Os esquemas mais frequentes utilizados em diabetes tipo 2 são ilustrados incluem:

- Uma injeção diária de insulina de ação intermediária antes do desjejum, para minimizar a hiperglicemia pós-prandial do almoço e pré-prandial do jantar, ou à noite, para reduzir a hiperglicemia matinal.

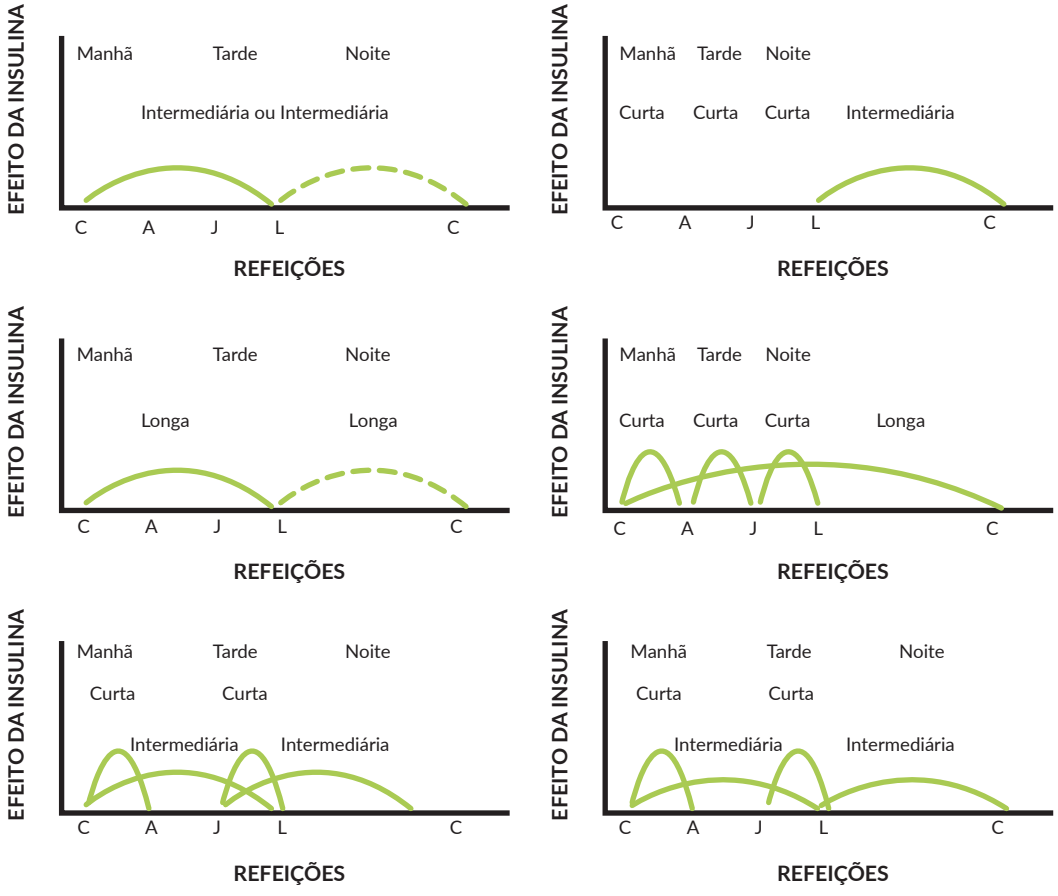
- Duas injeções diárias de insulina de ação intermediária ou sua combinação com insulina de ação curta. Nesse último caso, o esquema é conhecido como de doses “divididas e mistas”. A dose matinal geralmente corres-

ponde a 2/3 da total, dando-se 1/3 sob a forma de insulina de ação curta; na injeção da noite (1/3 da dose total diária), metade é dada como insulina de ação curta e metade, como insulina de ação intermediária. A insulina da manhã é voltada à hiperglicemia pós-desjejum (ação curta) e pós-almoço (ação intermediária); a da noite é voltada à hiperglicemia pós-jantar (ação curta), antes de dormir e do amanhecer (ação intermediária).

- Três injeções diárias de insulina, deslocando-se a insulina de ação intermediária de antes do jantar para antes de dormir, permanecendo a insulina de ação curta antes do jantar. O objetivo é reduzir a ocorrência de hipoglicemia noturna e otimizar o controle da glicemia do amanhecer. Outra possibilidade de esquema triplo é administrar duas doses de insulina NPH (noturna e matinal) e uma dose de regular antes do almoço. Neste caso, o objetivo principal da insulina regular é reduzir a glicemia pós-prandial do almoço e pré-jantar.

- Quatro injeções diárias, inserindo insulina de ação ultrarrápida antes de cada uma das três principais refeições e insulina intermediária antes de deitar ou de ação longa (glargina, detemir) preferentemente de manhã. As insulinas intermediária ou longa devem corresponder a 1/3 ou 1/2 da dose diária a fim de manter insulinemia basal. Este tipo de tratamento intensivo é raro em diabéticos tipo 2, sendo mais utilizado em diabéticos tipo 1. Nestes casos, é recomendado que o paciente utilize também contagem de carboidratos e que tenha autonomia para alterar as doses de insulina ultrarrápida que administra antes das refeições.

Diferentes esquemas de administração de insulina



Legenda: C, café da manhã; A, almoço; J, jantar; L, lanche antes de deitar. Fonte: (232)

No diabetes tipo 2, a dose total diária de insulina deve se basear no peso ideal desejado para o paciente, a partir de uma dose de 0,5-0,7 U/Kg. Ainda que este cálculo sirva como ponto de partida, a dose deverá ser individualizada e a resposta dos pacientes pode variar de acordo com a gravidade da doença e grau de resistência à insulina. Dosagens de 1,0-1,5 U/kg/dia podem ser necessárias em alguns pacientes. A tabela a seguir traz uma diretriz para ajuste das doses de insulina com base nos resultados de glicemia.

Recomendações para ajuste da dosagem de insulina

Insulina NPH

Ajustar a insulina NPH noturna de acordo com a média da glicemia em jejum (GJ) nos últimos 3-7 dias

GJ < 80 mg/dl -2U

>80-100 mg/dl manter a dose

>100-120 mg/dl +2U

>120-140 mg/dl +4U

>140-180 mg/dl +6U

>180 mg/dl +8U

Insulina Lispro/Aspart ou Regular, antes das refeições

De acordo com a refeição, mesmo ajuste da NPH por refeição

No café da manhã basear-se nas leituras de glicemia pré-almoço

No almoço, basear-se nas leituras de glicemia pré-jantar

No jantar, basear-se nas leituras de glicemia da hora de dormir

Fonte: (189)

O principal efeito adverso da insulina são os episódios de hipoglicemia. Estes são dose-dependentes e costumam ser mais frequentes com insulinas de ação longa e perfil farmacocinético mais irregular, como a NPH. A ocorrência de hipoglicemia grave iatrogênica representa um obstáculo real ao alcance dos objetivos terapêuticos em pacientes com diabetes tipo 1, mas não no diabetes tipo 2. Pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam histórico de hipoglicemias graves, ausência de sintomas de alerta, níveis negativos de peptídeo C[c] ou baixo nível de educação em diabetes apresentam maior risco desta complicação. Para prevenir a hipoglicemia noturna, pacientes utilizando insulina regular ou NPH à noite, podem aplicá-las antes do jantar ou do lanche da noite. Além disso, o uso de insulinas ultrarrápidas antes das refeições ou glargina na hora de dormir demonstraram reduzir a incidência desses efeitos (89).

Outros efeitos adversos relativamente comuns são a **lipoatrofia insulínica e a lipodistrofia hipertrófica** que surgem nos locais de aplicação da insulina. A primeira consiste de áreas localizadas de hiperestesia e depressão da pele devido à atrofia do tecido adiposo subcutâneo. Decorre da perda da gordura no local da injeção de insulina ou em sítios distantes, podendo ser concomitante a áreas de hipertrofia. Sua prevalência é maior em jovens do sexo feminino e geralmente se desenvolve entre três e seis meses após o início da insulinoterapia. O tratamento é feito com insulina humana monocomponente, injetada nas bordas das áreas lipoatróficas, seguindo em direção ao centro da lesão após recuperação e preenchimento da área tratada. A adição de corticosteroides (dexametasona 4µg/U) à insulina pode ser útil quando se dispõem de insulinas purificadas, embora se mostrarem ineficazes nos casos raros de lipoatrofia com insulina humana (233).

"Diabéticos tipo 2 que apresentam histórico de hipoglicemias graves, ausência de sintomas de alerta, níveis negativos de peptídeo C ou baixo nível de educação em diabetes apresentam maior risco de hipoglicemia com uso de insulinas"

A lipodistrofia hipertrófica consiste em áreas tumefeitas e localizadas nas regiões em que os pacientes aplicam repetidamente a insulina. São decorrentes possivelmente do efeito anabolizante da insulina, o que é visto particularmente em homens. Essas áreas correspondem a massas fibrosas hipovasculares, que ocasionam absorção errática e incompleta de insulina, levando a uma piora no controle metabólico. São, muitas vezes, hipoanestésicas, induzindo o paciente a utilizar o local repetidas vezes e, assim, perpetuando o processo. A hipertrofia pode regredir lentamente trocando-se a insulina por preparações mais purificadas e evitando-se a aplicação naqueles locais por alguns meses. A aplicação local de insulinas purificadas ou corticosteroides não corrige o processo. O tratamento consiste na rotação dos sítios de injeção de insulina (223).

---

[c] A dosagem de peptídeo C indica a função das células beta pancreáticas. Níveis baixos de peptídeo C (<0,5 ng/ml) indicam que a liberação da insulina endógena está baixa. Trata-se de um exame útil para decisão de início do uso de insulina. No entanto, é ainda pouco utilizado na rotina.

As interações medicamentosas de maior significância clínica da insulina são (153,184):

- **BETABLOQUEADORES NÃO SELETIVOS:** pode prolongar a hipoglicemia pelo mascaramento dos sintomas de alarme (p.ex. taquicardia e tremor). Se o uso de betabloqueador não puder ser evitado no paciente, deve-se monitorar com cautela os valores de glicemia capilar, a fim de identificar episódios. Preferir betabloqueadores mais seletivos e com atividade simpatomimética intrínseca ou reduzir as doses de insulina;
- **ETANOL:** o álcool pode intensificar os efeitos hipoglicemiantes da insulina, causando hipoglicemia. Isso ocorre pelo aumento da liberação da insulina seguido à absorção de glicose e pela inibição da gliconeogênese. A ingesta de álcool deve ser moderada, juntamente com alimentos e os sintomas de hipoglicemia devem ser monitorados.
- **INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAO):** pode intensificar a resposta hipoglicemiante da insulina e retardar a melhora do quadro de hipoglicemia. Ocorre pela estimulação da secreção de insulina e inibição da gliconeogênese. Nestes pacientes deve-se monitorar os valores de glicemia e ajustar a dose da insulina caso ocorra hipoglicemia.
- **SALICILATOS:** pode intensificar a resposta hipoglicemiante da insulina causando hipoglicemia. Ocorre pelo aumento nas concentrações basais de insulina e da resposta aguda de liberação de insulina à ingesta de carboidratos. Deve-se monitorar os valores de glicemia e ajustar a dose da insulina caso ocorra hipoglicemia. Esta interação não contraindica o uso de AAS como Antiagregante plaquetário em pacientes com diabetes.

Para mais informações, recomendamos fortemente leitura do capítulo sobre insulinas, dispositivos e técnica de aplicação nas Diretrizes da SBD 2014/2015 (página 210).

Como escolher o esquema terapêutico?

As alterações metabólicas que caracterizam o diabetes tipo 2 pioram com a idade. Instituição precoce do tratamento, num momento em que a A1c não é significativamente elevada, está associada a um melhor controle glicêmico ao longo do tempo e redução complicações de longo prazo (234). A terapia farmacológica muitas vezes não é iniciada precocemente, resultando em falta de controle glicêmico.

Na ausência de contraindicações específicas, a imensa maioria das diretrizes, nacionais e internacionais, sugerem

a metformina como terapia inicial. O medicamento deve ser iniciado no momento do diagnóstico, juntamente com instituição de intervenção em estilo de vida. Para pacientes motivados, com A1c próximo ao alvo (isto é, <7,5%), um teste de 3 a 6 meses de modificação do estilo de vida, antes de iniciar a metformina pode ser razoável. A metformina é considerada terapia de primeira linha devido a eficácia na redução glicêmica, ausência de ganho de peso e baixo risco de hipoglicemia, tolerabilidade geral e fácil acesso (235).

Em pacientes com contraindicações para a metformina, terapia inicial com sulfonilureias pode ser uma alternativa. Estes medicamentos apresentam melhores resultados em pacientes normopesos ou com sobrepeso. Devido ao potencial ganho de peso, seu uso pode não ser a melhor escolha em pacientes obesos. A insulina também é uma opção razoável para terapia inicial em pacientes que apresentam diabetes sintomático ou mal controlado, ou em pacientes nos quais é difícil distinguir o tipo 1 do diabetes tipo 2 (6,223).

Em pacientes que são intolerantes ou não são candidatos à metformina ou sulfonilureias, a repaglinida é uma alternativa razoável, especialmente em pacientes com doença renal crônica e risco de hipoglicemia. A pioglitazona também pode ser considerada em pacientes com contraindicações específicas para a metformina e sulfonilureias. No entanto, o risco de insuficiência cardíaca, fraturas ósseas, e o possível risco aumentado de câncer de bexiga levantam a preocupação de que os riscos globais e os custos de pioglitazona podem exceder os seus benefícios (6,223).

Outros agentes orais e injetáveis, como os agonistas de GLP-1, inibidores de alfa-glucosidase, ou inibidores da DPP-4 podem representar tratamento inicial adequado para alguns pacientes (236,237). No entanto, a experiência clínica limitada, a eficácia global inferior ou equivalente em comparação com a metformina, insulina e sulfonilureias, e o seu custo mais elevado, e/ou eventos adversos importante, reduzem seu apelo como agentes iniciais (238).

A tabela 11 traz uma análise das opções terapêuticas do diabetes, conforme seu nível de evidência.

Tabela 11. Opções terapêuticas para tratamento do diabetes

INTERVENÇÃO	REDUÇÃO EM A1C EM MONOTERAPIA (%)	VANTAGENS	DESVANTAGENS
NÍVEL 1: TERAPIA INICIAL BEM VALIDADA			
Fase 1: Terapia inicial			
Mudança de estilo de vida para redução de peso e aumento de atividade física	1-2	Amplos benefícios	Insuficiente para a maioria das pessoas dentro do primeiro ano
Metformina	1-2	Efeito neutro no peso	Efeitos importantes no trato gastrointestinal, contraindicada em insuficiência renal
Fase 2: Terapia adicional			

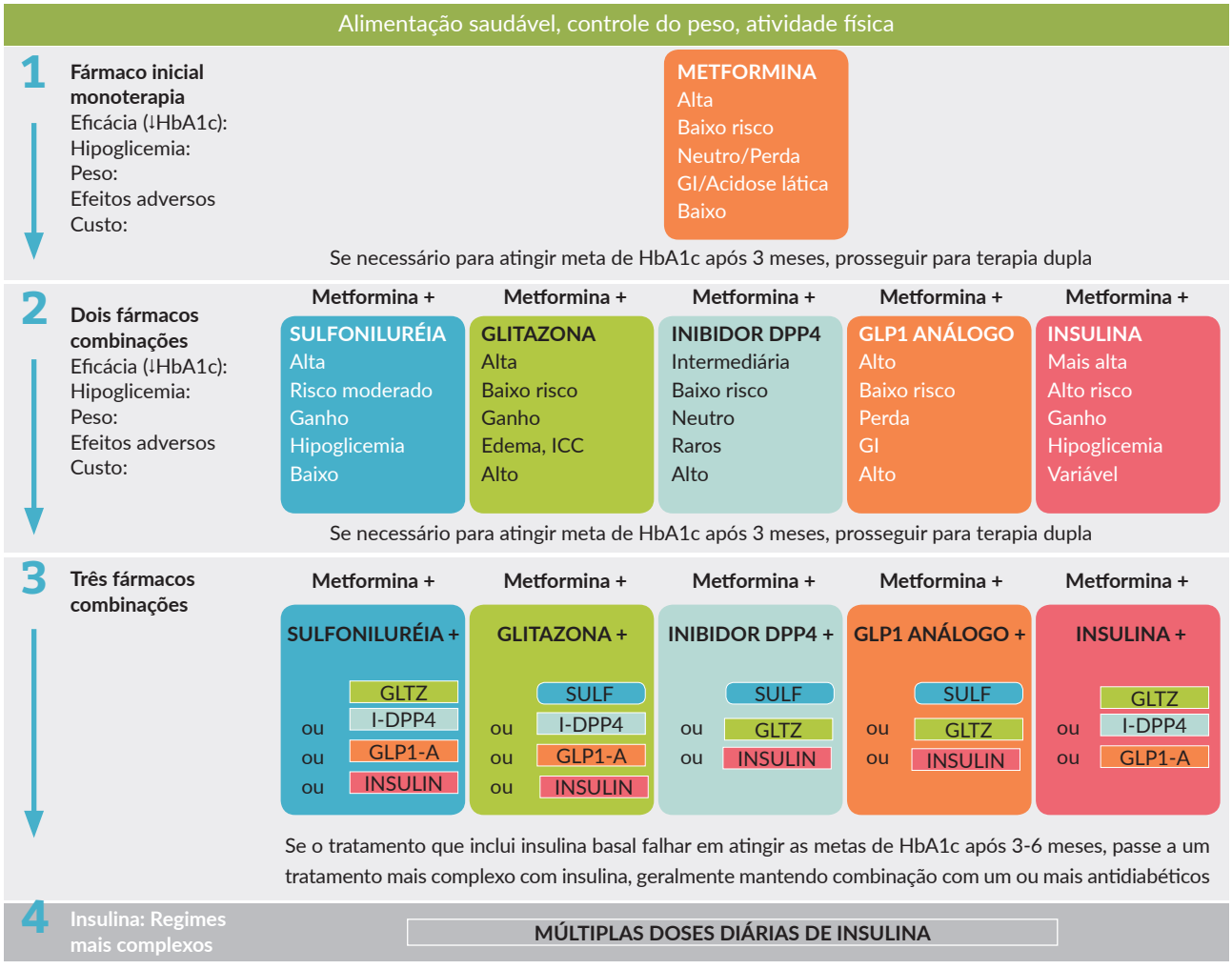
Insulina	1,5-3,5	Sem limite de dose, rapidamente eficaz, melhora no perfil lipídico	Uma a quatro injeções diárias, necessidade de acompanhamento, ganho de peso, hipoglicemia, análogos podem ser caros
Sulfonilureia	1-2	Rapidamente efetiva	Ganho de peso e hipoglicemia (especialmente com glibenclamida ou clorpropamida)
NÍVEL 2: TERAPIA MENOS VALIDADAS			
Glitazonas	0,5-1,4	Melhora perfil lipídico (pioglitazona), potencial diminuição na incidência de IAM (pioglitazona)	Retenção de líquidos, insuficiência cardíaca, aumento de peso, fraturas ósseas, alto custo, potencial aumento de IAM (rosiglitazona)
Agonista de GLP-1	0,5-1,0	Reduz peso	Requer injeção, efeitos colaterais GI frequentes, a segurança a longo prazo não estabelecido, alto custo
OUTRAS TERAPIAS			
Inibidores da alfa-glucosidase	0,5-0,8	Efeito neutro no peso	Efeitos colaterais GI frequentes, três vezes/dia, alto custo
Glinidas	0,5-1,5	Rapidamente efetivo	Aumento de peso, administração três vezes/dia, hipoglicemia, alto custo
Inibidores da DPP-4	0,5-0,8	Efeito neutro no peso	Segurança em longo prazo não estabelecida, alto custo
Inibidores da SGLT2	0,5-0,7	Redução de peso, redução da pressão arterial sistólica	Candidíase vulvovaginal, infecções do trato urinário, segurança a longo prazo não estabelecida

As combinações destes medicamentos são muitas vezes necessários para alcançar os melhores resultados. O equilíbrio entre a eficácia na redução de A1c, efeitos colaterais, e os custos devem ser ponderados ao considerar quais medicamentos ou combinações escolher. Ademais, evitar a insulina, devido ao seu potencial hipoglicêmico, à custa de pobre controle glicêmico, efeitos colaterais importantes e alto custo, parece não ser uma boa estratégia em longo prazo (223).

Essa abordagem é preconizada pela diretriz brasileira (6) e é altamente consistente com as diretrizes americanas e europeias. As diretrizes para a gestão de hiperglicemia em diabetes tipo 2, elaboradas pela ADA e EASD foram desenvolvidas em 2006 e foram atualizadas periodicamente (237).

O algoritmo de tratamento sequencial foi elaborado para auxiliar profissionais de saúde na escolha inicial e gestão da terapia medicamentosa, entretanto, como já mencionado sofre com a ausência de dados comparativos diretos de eficácia. Visto isso, a escolha dos medicamentos, em grande parte dos casos deve ser individualiza, considerando as características dos pacientes (192, 239).

Tratamento sequencial do Diabetes Mellitus tipo 2: Recomendações gerais. Fonte: (239)



Quais são as terapias recomendadas para as comorbidades?

As recomendações da SBD com relação ao tratamento da hipertensão, dislipidemias, uso de antiagregante plaquetários e tabagismo são as seguintes:

- Todos os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados em pacientes diabéticos; na maioria das vezes dois ou três deles precisam ser associados para que os objetivos do tratamento possam ser atingidos. Existem vantagens no uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina e na associação deles com um bloqueador dos canais de cálcio.

- Existem vantagens na inclusão de inibidores da ECA ou de bloqueadores dos receptores AT1 no esquema terapêutico, tanto para prevenir o aparecimento da microalbuminúria como para impedir a progressão da doença renal e cardiovascular.

- Embora a associação de bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA) tenha se mostrado benéfica para induzir maior redução da proteinúria, os resultados de estudos prospectivos têm mostrado que o duplo bloqueio do SRA tem efeitos desfavoráveis no que diz respeito à progressão da doença renal e à proteção cardiovascular, estando contraindicado em pacientes diabéticos.

- Nos casos de hipertensão arterial associada à hipotensão postural, a escolha e o ajuste da medicação anti-hipertensiva devem levar em conta a hora do dia e a posição do paciente. Elevação da cabeceira da cama e o uso de agentes que aumentem o volume plasmático, como a fludrocortisona e o domperidona, podem ser utilizados para evitar a hipotensão matutina e a consequente hipertensão vespertina e noturna.

- Na vigência de microalbuminúria ou proteinúria, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é comprovadamente a medida mais eficiente para deter a progressão da doença renal.

- Diabéticos adultos devem avaliar alterações lipídicas ao diagnóstico e, a partir daí, anualmente. Caso necessário, avaliar com maior frequência até se atingirem os alvos lipídicos.

- As estatinas são primeira escolha para tratamento da dislipidemia em diabéticos. O objetivo primário é LDL-C < 100 mg/dl.

- TG < 150 mg/dl e HDL-C > 40 mg/dl (para homens) e > 50 mg/dl (para mulheres) devem ser os alvos terapêuticos recomendados. Contudo, os níveis de LDL-C devem ser o alvo terapêutico primário a ser alcançado.

- TG < 150 mg/dl e HDL-C > 40 mg/dl (para homens) e > 50 mg/dl (para mulheres) devem ser os alvos terapêuticos recomendados. Contudo, os níveis de LDL-C devem ser o alvo terapêutico primário a ser alcançado.

- Redução de TG e elevação de HDL-C com fibratos estão associadas com diminuição de eventos CV em pacientes de DCV, baixo HDL-C e LDL-C quase normal.

- Terapia combinada de estatinas com outros hipolipemiantes não parece fornecer benefícios cardiovasculares adicionais à terapia com estatina isoladamente e não deve ser rotineiramente recomendada.

- Os vários estudos indicam que aspirina é eficaz na prevenção secundária nos eventos cardiovasculares em diabéticos (aqueles que já tem diagnóstico de aterosclerose), porém o benefício na prevenção primária é restrito a alguns subgrupos. Segundo as evidências existentes até o momento, o uso da aspirina na prevenção primária mostrou-se ineficaz.

- A dose de aspirina recomendada varia entre 75 mg a 325 mg diariamente.

- Cessação do tabagismo para diabéticos é mandatória.

Quais são as metas terapêuticas do tratamento do diabetes?

Controle da glicemia

A avaliação glicêmica periódica é recomendada a todos os pacientes diabéticos. Hoje se sabe que a avaliação apenas da glicemia de jejum é insuficiente para determinar o controle glicêmico, pois reflete apenas os valores glicêmicos momentâneos. Ainda assim, a glicemia de jejum, e eventualmente a pós-prandial, fazem parte do acompanhamento clínico do paciente com diabetes.

A tabela 12 traz as metas terapêuticas estabelecidas para avaliação da efetividade do tratamento no diabetes tipo 2, segundo várias associações internacionais e do Brasil.

Tabela 12. Metas terapêuticas no diabetes tipo 2

	GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL (MG/DL)	GLICEMIA PÓS-PRANDIAL (MG/DL)	HbA1c
(%)			
Associação Americana de Diabetes (ADA)	80 a 130	< 180	< 7
Federação Internacional de Diabetes (IDF)	Ate 115	Ate 160	< 7
Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE)	< 110	< 140	< 6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	70 a 130	Até 160	< 7

Exame de hemoglobina glicada (HbA1c)

A HbA1c é o exame padrão-ouro para avaliação do controle glicêmico. Este exame reflete a média glicêmica do pacientes nos últimos 3 a 4 meses. A glicemia do último mês influencia 50% do resultado da HbA1c, enquanto as glicemias mais antigas influenciam os outros 50%. A HbA1c é o exame preferido a outras metodologias laboratoriais que dosam HbA1 ou hemoglobina glicada total. A HbA1c pode ser realizada tanto por exame laboratorial tradicional como por teste laboratorial remoto (TLR), com equipamentos como, o COBAS (ROCHE), o NYCOCARD (ALERE) ou o A1cNOW (PTS/MEXGLOBAL).

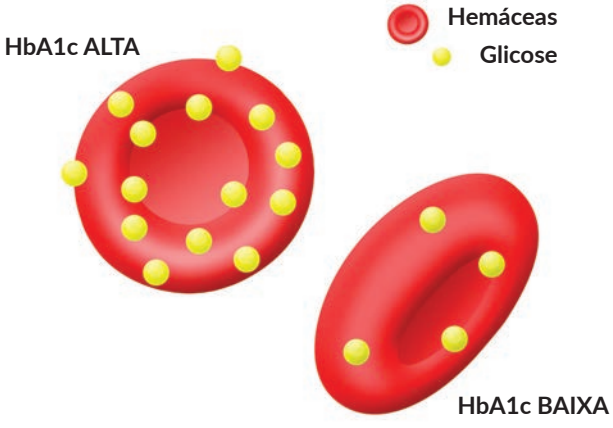
Metas de hemoglobina glicada em pacientes com diabetes devem ser adaptadas para o indivíduo, equilibrando os benefícios demonstrados no que diz respeito à prevenção e ao atraso das complicações microvasculares com o risco de hipoglicemia (143). São recomendados os seguintes valores de referência:

PARÂMETRO	NÍVEIS DESEJÁVEIS	NÍVEIS TOLERÁVEIS
Hemoglobina Glicada (HbA1c)	< 7% (em adultos)	7,5-8,5%: de 0 a 6 anos < 8%: de 6 a 12 anos < 7,5%: de 13 a 19 anos 8%: em idosos

A importância do controle glicêmico rigoroso para proteção contra doenças cardiovasculares (DCV) em diabetes foi estabelecido no estudo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) para o diabetes tipo 1 (240). No entanto, estudos que examinaram os efeitos da terapia intensiva e meta rigorosa de A1c em pacientes com diabetes tipo 2 não apresentaram qualquer resultado positivo (241), ou pior, foram associados a mortalidade global e risco cardiovascular aumentados (242). Dessa forma, em pacientes com diabetes tipo 2, níveis de A1c de cerca de 6,5%, apesar de serem associados a menor incidência de doença microvascular, não apresentaram benefícios cardiovasculares.

Com base nestes dados, a ADA e a SBD recomendam:

- Alcançar glicemia normal ou quase normal com uma meta de A1c <7%. Metas mais rigorosas (ou seja, uma A1c normal, <6,5%) podem ser consideradas em alguns pacientes. Metas menos rigorosas (por exemplo, <8%) podem ser apropriadas para pacientes com história de hipoglicemia severa, expectativa de vida limitada, idosos e pessoas com comorbidades.



- A HbA1c deve ser monitorada periodicamente, 2-3 vezes/ano, em pacientes que estejam alcançando os objetivos do tratamento e que têm o controle glicêmico estável, e a cada 3 meses em pacientes com mudanças no tratamento ou que não estão alcançando as metas glicêmicas.

Automonitorização da glicemia capilar (AMGC)

A AMGC é uma alternativa bastante útil para avaliação do controle glicêmico, de modo complementar à dosagem de HbA1c. Ela permite que os próprios pacientes identifiquem a glicemia capilar (GC) em diversos momentos do dia e possam atuar corrigindo rapidamente picos hiperglicêmicos ou episódios de hipoglicemia. A AMGC é efetuada utilizando o glucosímetro, de acordo com as especificações de cada aparelho. Além disso, a AMGC é o método para identificação de episódios de hipoglicemia.

A AMGC é fundamental para pacientes com DM tipo 1 e para aqueles com DM2 em uso de insulina. Nesses indivíduos, o método permite redução do risco de hipoglicemias e melhor entendimento do efeito dos diversos alimentos, do estresse e dos exercícios sobre a glicemia. Além disso, pode ser usada para tomada de decisões sobre a dose de insulina a ser utilizada, em tempo real. Ainda, permite ajustes da dose de insulina, com base nos resultados obtidos ao longo de semanas e meses. Na verdade, o automonitoramento também é fundamental para os portadores de diabetes tipo 2, mesmo sem tratamento insulínico. Não se deve discutir mais se essa prática é ou não útil no diabetes tipo 2, mas, sim, que frequência de testes seria a mais recomendada e a mais racional para cada paciente em particular

Os resultados de glicemia capilar podem ser registrados manualmente pelo paciente durante o período, ou transferidos diretamente do glucosímetro para um computador com programas informatizados específicos do aparelho. A avaliação com transferência computadorizada permite obter resultados mais fidedignos, evitando erros decorrentes da alteração de resultados pelo paciente de forma voluntária ou por equívocos nas anotações, devendo ser encorajado. Os softwares desenvolvidos pelas diferentes marcas de glucosímetro permitem o agrupamento de dados, permitindo uma avaliação do comportamento glicêmico durante o período, e as oscilações durante os diversos horários do dia.

Para pacientes em tratamento intensivo com múltiplas injeções de insulina ou sistema de infusão contínua, a AMGC pode ser realizada, em média, 3 ou mais vezes por dia, geralmente antes das refeições e ao deitar. Para tratamentos menos intensivos preconiza-se 2-3 medidas por dia. O horário de monitoramento da glicemia capilar também pode ser alinhado ao regime de insulina utilizado. Por exemplo, se o paciente utiliza insulina noturna, a glicemia capilar do jejum deve ser monitorada. Se o paciente aplica insulina NPH pela manhã, a glicemia pré-jantar deve ser monitorada. Pacientes que aplicam insulina regular antes do jantar devem monitorar sua glicemia capilar antes de dormir. E assim por diante. A tabela 13 mostra os horários recomendados de medida da glicemia capilar e respectivos alvos terapêuticos, pela Associação Americana de Diabetes em suas diretrizes de 2016.

Tabela 13. Horários para realização da glicemia capilar e metas terapêuticas (ADA 2016) (59)

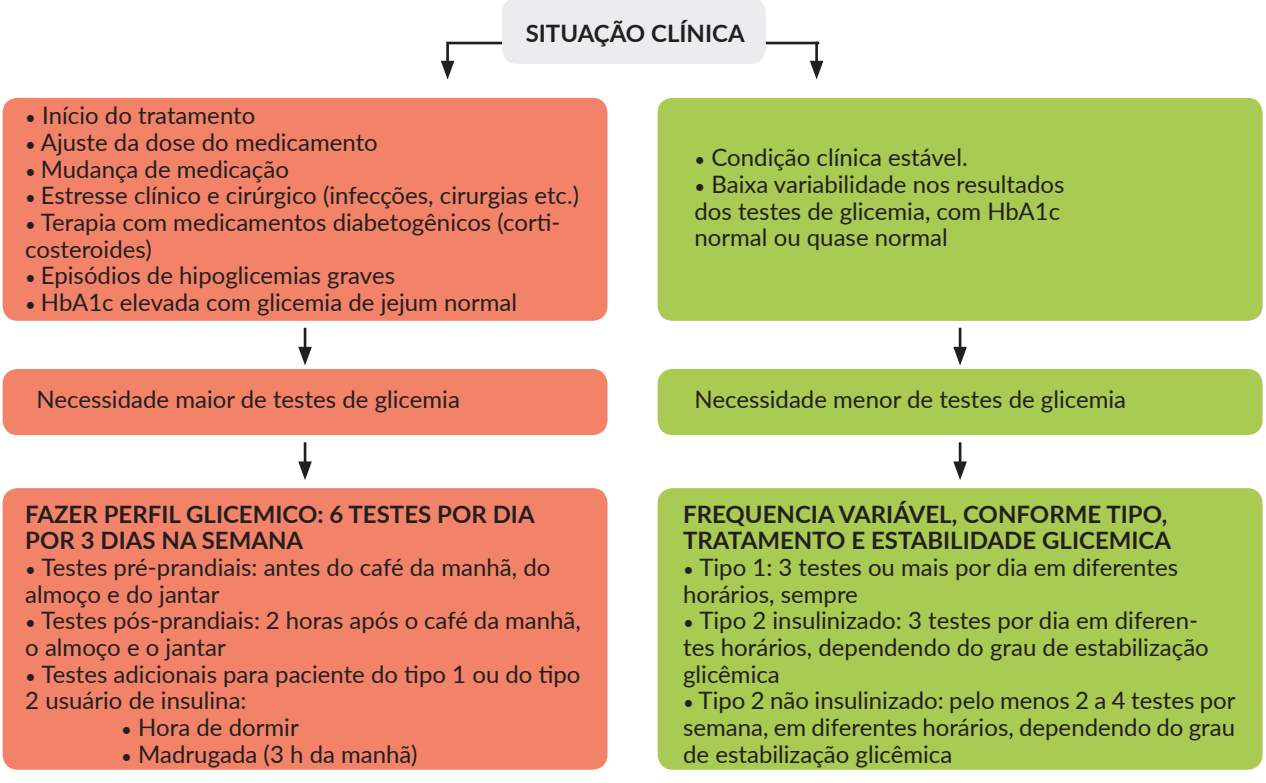
GLICEMIA CAPILAR	META TERAPÊUTICA
Glicemia capilar em jejum*	80-130 mg/dL
Glicemia capilar pré-prandial**	80-130 mg/dL
Glicemia capilar pós-prandial***	<180 mg/dL
Glicemia capilar na hora de dormir	80-130 mg/dL
Glicemia capilar da madrugada (3 h da manhã)	80-130 mg/dL

* Jejum definido como 8 horas sem ingestão calórica; ** Pré-Prandial definido como imediatamente antes de uma refeição; *** Pós-prandial definido como 1-2 após o horário do início de uma refeição

Meu paciente não usa insulina, preciso monitorar a glicemia capilar?

- Em pacientes diabéticos que utilizam apenas antidiabéticos orais, o monitoramento da glicemia capilar também é importante, no entanto, a frequência de testes é menor.
- A glicemia capilar não substitui a HbA1c como exame de acompanhamento.
- No caso de se fazer o teste de glicemia capilar, a glicemia em jejum ou pré-prandial é recomendada.
- Não é necessário monitorar todos os dias. Se o paciente estiver estabilizado, com A1c na meta, 2 a 4 testes por semana são suficientes.
- A frequência de monitoramento pode ser individualizada, levando em conta também o acesso do paciente ao equipamento e tiras, e a utilidade ou não de realizar testes de glicemia com fins de educação do paciente sobre fatores que podem influenciar o controle glicêmico.
- Se um resultado der alterado, procure repetir o teste em outro dia, no jejum ou pré-prandial.
- Se o paciente estiver em situações menos estáveis, intensifique o monitoramento.

Ao definir o esquema de automonitoramento da glicemia, deve-se ter em conta o grau de estabilidade da glicemia, bem como o estado clínico específico em que o paciente se encontra em um determinado momento. A SBD recomenda os seguintes planos de monitorização da glicemia para pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 (8):



A realização esporádica e não estruturada de testes de glicemia capilar não fornece os elementos necessários para a avaliação completa do controle glicêmico. Conforme visto na figura anterior, a recomendação é que seja feito o **perfil glicêmico de 3 dias** naquelas situações em que o paciente esteja em uma fase aguda de avaliação. Para fazer o perfil glicêmico, o paciente realiza o teste de glicemia 6 vezes por dia, por 3 dias, mais pelo menos 1 teste de glicemia na hora de dormir ou de madrugada, em usuários de insulina. Isso somará no final 18 ou 19 resultados de glicemia, que permitirão calcular a **GLICEMIA MÉDIA SEMANAL (GMS).**

A meta é atingir uma GMS < 150 mg/dl, com desvio-padrão < 50 mg/dl (8).

A utilização da GMS e do cálculo do desvio-padrão como forma de expressão da variabilidade glicêmica possibilita a avaliação a curto prazo do nível de controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica (8).

Glucosímetros, o que você precisa saber?

Diversas marcas de glucosímetro estão disponíveis no mercado, a maioria quantifica glicose plasmática através da inserção de uma gota de sangue capilar, obtido da polpa digital, em uma fita biossensora descartável contendo glicose desidrogenase ou glicose oxidase, acoplada ao aparelho. Após sofrer ação enzimática, há uma reação eletroquímica diretamente proporcional à concentração de glicose. A faixa de medição vai de 10 a 600 mg/dl (dependendo da marca do monitor).

Principais glucosímetros disponíveis no Brasil

MARCA	MODELOS	
ACCU-CHECK	Accu-Chek Performa Nano	
	Accu-Chek Performa	
	Accu-Chek Active	
	Accu-Chek Go	
	Accu-Chek Advantage	

FREESTYLE	FreeStyle Lite	
	Optium Xceed	
ONETOUCH	Onetouch Ultra	
	Onetouch Ultra 2	
	Onetouch Ultramini	
	Onetouch Selectsimple	
BAYER	Breeze 2	
	Contour TS	

Durante o monitoramento da glicemia capilar, alguns erros podem interferir na acurácia do resultado obtido, estes são principalmente relacionados a problemas nas tiras reagentes, fatores físicos, fatores relacionados ao paciente e farmacológicos.

TIRAS
Tiras com defeito de fabricação e perda da cobertura enzimática, com pontos desencapados, levam a uma subestimação dos valores de glicose;
Tiras que necessitam de uma amostra maior de sangue tem menor acurácia devido à possibilidade de não se alcançar o volume adequado para cobertura completa da superfície reagente.
FÍSICOS
Armazenar as tiras a uma temperatura e umidade elevada ou com o tubo aberto (permitindo que a umidade penetre) pode encurtar a sua vida útil, e podem interferir nos resultados, subestimando ou superestimando-os;
Altitudes extremas, com alteração da concentração de oxigênio, podem levar à superestimação da glicemia quando se utilizam monitores baseados na reação da glicose oxidase. Nestes casos, o uso de reagente pelo método glicose desidrogenase é mais adequado.
PACIENTE
Erro ou esquecimento ao fazer a codificação para calibrar a fita não é infrequente. Glucosímetros que não necessitam de codificação reduzem este risco de erro.
Não lavagem das mãos pode levar a erro de medições quando restos de alimentos ou corantes se misturam à amostra coletada.
Variações do hematócrito podem alterar os resultados; entretanto, diversos glucosímetros informam ajustes para o hematócrito, reduzindo estes erros. Mesmo assim, não se recomenda o uso dos glucosímetros em indivíduos com hematócrito muito baixo.
Na presença de hipertrigliceridemia ou hiperuricemia severas pode haver interferência na reação da glicose oxidase e, portanto, deve-se indicar uso de monitores baseados no método da glicose desidrogenase.
FARMACOLÓGICOS
Uso de paracetamol, L-Dopa, tolazamida e ácido ascórbico (vitamina C) pode alterar, geralmente de forma muito discreta, as leituras de glucosímetros que utilizam a reação da glicose oxidase;
Outros açúcares também podem interferir: a maltose e a xilose podem ter um efeito pequeno nos monitores que utilizam a reação da glicose desidrogenase. Por outro lado, o icodextrin, que é utilizado em alguns fluidos de diálise peritoneal, pode aumentar o valor de glicose medida pela reação da glicose desidrogenase em mais do que 100 mg / dl.

Fonte: (243)

Como realizar o rastreamento do diabetes na farmácia?

A detecção precoce de pessoas com suspeita de diabetes é uma medida importante, que facilita o alcance das metas terapêuticas e a prevenção do surgimento de complicações crônicas. O rastreamento em massa, na população em geral, não é recomendado. Entretanto, diversas organizações e associações recomendam o rastreamento seletivo, em portadores de fatores de risco para diabetes (vide fatores de risco para diabetes) (69,244).

Existem várias estratégias disponíveis para rastreamento. Estas incluem avaliação do risco e medida da glicemia, executadas sequencialmente ou simultaneamente. O teste padrão recomendado para rastreamento é a glicemia de jejum, por ser mais conveniente, mais barato e reprodutível (7,68,244). Os testes de rastreamento devem ser seguidos por exames diagnósticos (glicemia em jejum e/ou teste de tolerância à glicose) e pessoas com resultados negativos para diabetes no rastreamento devem repetir o teste, em período recomendado (de acordo com a presença de fatores de risco) e ser orientadas sobre mudanças no estilo de vida. O uso de teste de glicosúria no rastreamento não é recomendado por sua baixa sensibilidade (muitos pacientes com a doença podem apresentar resultado negativo) e podem ter lugar apenas em lugares onde não há outros recursos disponíveis (69,244). O desempenho de qualquer teste vai depender, ainda, dos valores de ponto de corte definidos e o uso de estratégias de rastreamento em dois estágios (utilização de testes combinados) apresentam maior eficiência (245).

"Utilize este protocolo de rastreamento como guia para avaliação de pessoas que não possuem diagnóstico de diabetes"

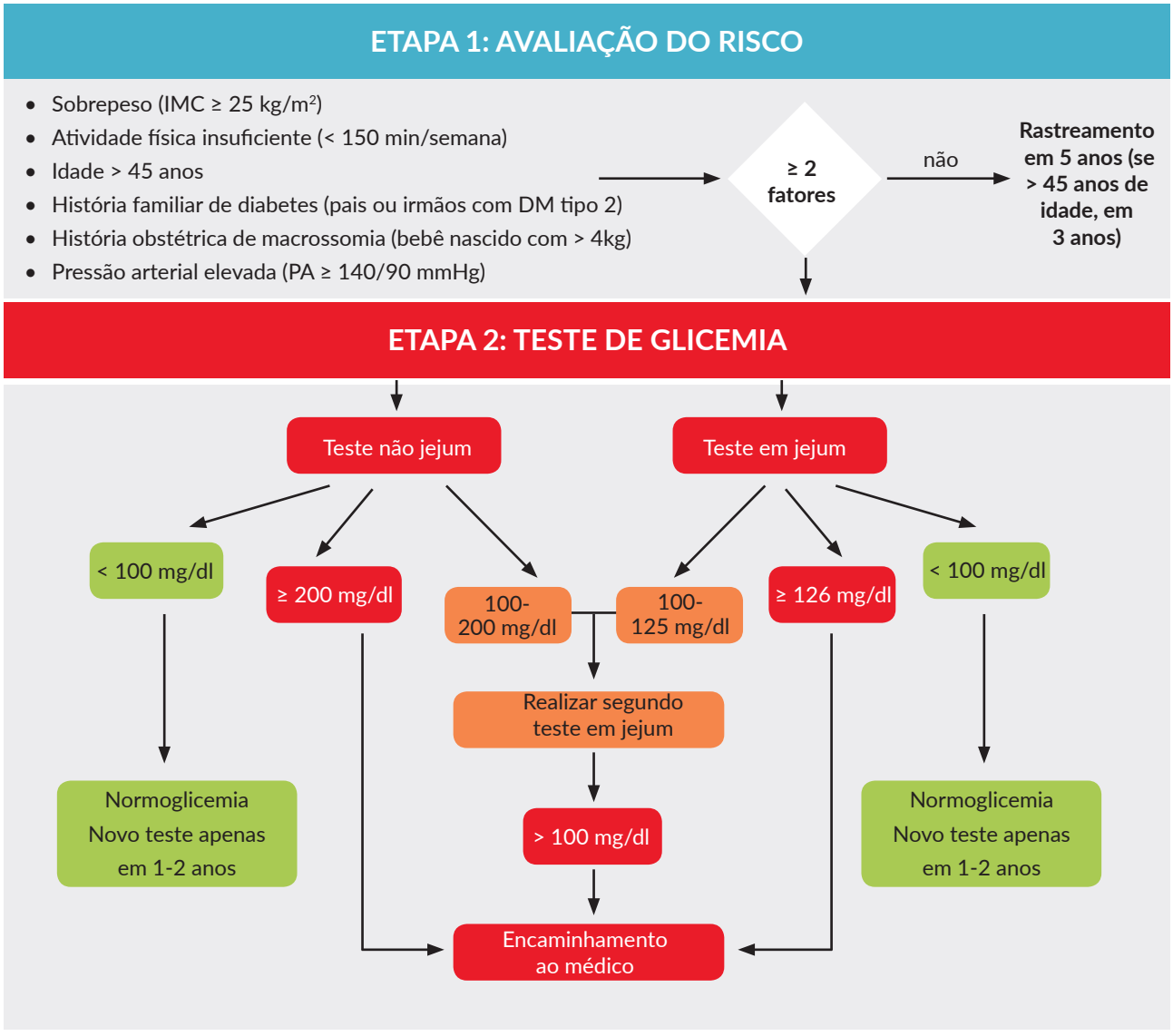
Deve-se diferenciar claramente o teste de rastreamento do exame para diagnóstico. Ainda que ambos possam utilizar os mesmos exames laboratoriais, quando indivíduos apresentam sintomas ou sinais da doença, estes devem ser investigados pelo médico para diagnóstico. O propósito do rastreamento é identificar indivíduos assintomáticos que apresentam maior probabilidade de ter diabetes ou pré-diabetes. É necessária realização de testes diagnósticos separados em pessoas com teste positivo no rastreamento (7).

O maior problema do rastreamento é a garantia do atendimento a esses pacientes para diagnóstico e tratamento, e a adesão às medidas sugeridas após a realização dos testes (246). Por outro lado, estudo econômico realizado no Brasil a partir da campanha nacional para detecção de casos suspeitos de diabetes mellitus estimou um custo de R$89 para cada novo caso diagnosticado. Este custo é equivalente ao de outras campanhas preventivas governamentais e inferior ao relatado em outros países. A campanha utilizou teste de glicemia capilar em adultos com mais de 40 anos tendo como valores de corte positivos glicemia capilar em jejum >100 mg/dl ou fora do jejum >140 mg/dl (247).

Em farmácias, estudos recentes sobre rastreamento utilizando método sequencial mostraram resultados superiores ao teste de glicemia capilar isoladamente. Este método consiste na aplicação prévia de breve questioná-

rio de avaliação do risco, associado a glicemia capilar, e representa uma oportunidade de detecção precoce e aconselhamento de pacientes (248). Os pontos de corte para glicemia capilar e fatores de risco definidos nessas campanhas de rastreamento baseiam-se nas recomendações americanas (245). Como exemplo, a figura a seguir mostra o fluxo de rastreamento utilizado em campanhas de diabetes em farmácias da Suíça (249). Este fluxo pode ser utilizado como referencia na organização de campanhas de saúde pela farmácia e drogaria, ou como guia para realização de testes de glicemia em pessoas que não possuem diagnóstico de diabetes.

Um método bastante utilizado para avaliar o risco de ter diabetes é conhecido como FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score)(250). Trata-se de um sistema de critérios e pontos, cujo escore final estima o risco da pessoa desenvolver diabetes. Para mais detalhes, consulte o apêndice deste manual.



Rastreamento sequencial em duas etapas, para pacientes com risco para diabetes para farmácias e drogarias. Fonte: (249)

O primeiro passo para realização de um teste de glicemia em pessoas que não possuem diagnóstico da doença, é conhecer os fatores de risco para diabetes. Pessoas com 2 ou mais fatores devem fazer o teste de glicemia com mais frequência (conforme o resultado). Pessoas com <2 fatores de risco só necessitam realizar o teste de glicemia a cada 3 ou 5 anos.

Quando realizar o teste de glicemia, diferencie apenas se o paciente encontra-se em jejum ou se trata-se de uma glicemia casual (teste não jejum). Não se recomenda seguir os valores de referencia de glicemia pós-prandial, considerando que a ingestão calórica e o tempo transcorrido da refeição são difíceis de padronizar. Assim, caso o paciente este em teste de glicêmica casual, utilize o valor de corte de 200mg/dl para detecção de casos suspeitos. Pacientes com alteração devem ser orientados a repetir o teste em jejum, em outro dia, na farmácia, antes de seguirem para avaliação médica. Se o paciente já estiver em jejum utilize o ponto de corte de 126 mg/dl para decisão de encaminhamento (249).

Lembre-se que estas são recomendações para pacientes que não possuem diagnóstico de diabetes ou tratamento instalado. Para paciente sob tratamento, leia sobre as recomendações sobre metas terapêuticas e monitorização.

Adesão e persistência ao tratamento com antidiabéticos: Fatos e números

Uma adesão ótima ao tratamento medicamentoso para o diabetes implica em melhor controle glicêmico e menos eventos microvasculares e macrovasculares futuros (80,140). No entanto, a prevalência de não-adesão entre diabéticos é ao redor de 50% (251,252), e parece ser uma importante causa de morbidade e mortalidade nessa população (253). Como exemplo, em um estudo que avaliou todas os internamentos relacionados a não-adesão, em quatro hospitais norte-americanos, o diabetes foi a segunda causa principal, perdendo apenas para problemas de saúde mental (254).

Outro problema recorrente é a baixa taxa de adesão às recomendações de dieta e exercício, uma fonte de frustração para os profissionais de saúde. Um estudo, por exemplo, demonstrou que menos do que 40% dos pacientes tentaram seguir a dieta prescrita (255). A taxa de abandono entre os pacientes com diabetes em outro estudo foi de 62% para a dieta e 85% para exercício (256).

Considerando que as consequências diretas e indiretas da não-adesão foram estimadas em 100 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos, parece que a não-adesão em diabetes é um problema extremamente caro (257). Estima-se que o aumento da adesão aos medicamentos de apenas 20% poderia reduzir os gastos totais de saúde por U$ 1,074 para cada pessoa com diabetes (258).

Para mais detalhes sobre como detectar pacientes com problemas de adesão aos antidiabéticos e promover medidas que melhorem a adesão e a persistência ao tratamento, consulte o Manual 4: Revisão da Medicação.

PARTE 2 Protocolo de Atendimento

O objetivo do atendimento farmacêutico no programa diabetes em dia vai além de apenas mensurar os valores glicêmicos ou prestar orientações gerais. Cada visita do paciente à farmácia consiste em uma avaliação única, que deve atender às necessidades do paciente e encantá-lo como cliente. Para isso, cada atendimento consiste de 3 passos, conhecidos como os "3 As": acolher, avaliar e aconselhar.

Acolher

Identifique as pessoas que podem se beneficiar com o serviço. Ofereça o serviço. Observe as necessidades do paciente relacionadas ao manejo do diabetes. Escute atentamente. Perceba as preferencias do paciente. Agende o atendimento. Garanta conforto e privacidade para todos os atendimentos, desde o primeiro.

Avaliar

Conheça o paciente. Obtenha informação sobre seu perfil clinico e demográfico. Diferencie pessoas com diabetes sob tratamento, daquelas não diagnosticadas. Faça o teste de glicemia do paciente. Para pessoas sem diagnóstico, siga o protocolo de rastreamento na farmácia. Para pessoas sob tratamento com medicamentos antidiabéticos, avalie o controle glicêmico, a presença de complicações da doença e os fatores de risco cardiovasculares. Lembre-se que grande parte dos pacientes diabéticos também são hipertensos e dislipidêmicos. Identifique hábitos de vida e a forma como o paciente lida com a doença e seu tratamento. Investigue a adesão aos medicamentos.

Aconselhar

Forneça ao paciente uma síntese da sua avaliação. Em pacientes com suspeita confirmada de diabetes, oriente sobre a necessidade de avaliação médica. Em pacientes diabéticos sob tratamento, ajude o paciente a simplificar e organizar seu tratamento. Aconselhe sobre a doença e os objetivos do tratamento. Certifique-se de que o paciente entendeu suas orientações e está disposto a segui-las. Entregue a declaração de serviço farmacêutico, contendo reforço das orientações. Encaminhe informações ao médico nos casos necessários. Marque o retorno e uma agenda de acompanhamento nos casos necessários.

PASSO 1. ACOLHER

Como identificar os clientes para o serviço?

Como já discutido nos demais programas, a seleção de pacientes deve ser realizada através de auto-triagem ou triagem direcionada pelo farmacêutico, com objetivo de identificar as demandas necessárias a cada paciente de maneira individual e personalizada.

Para tal, duas questões breves, descritas abaixo, podem ser respondidas pelo paciente, online ou presencialmente, ou direcionadas através de entrevista farmacêutica ou no balcão da farmácia. Use estas perguntas como guia para a equipe da farmácia.

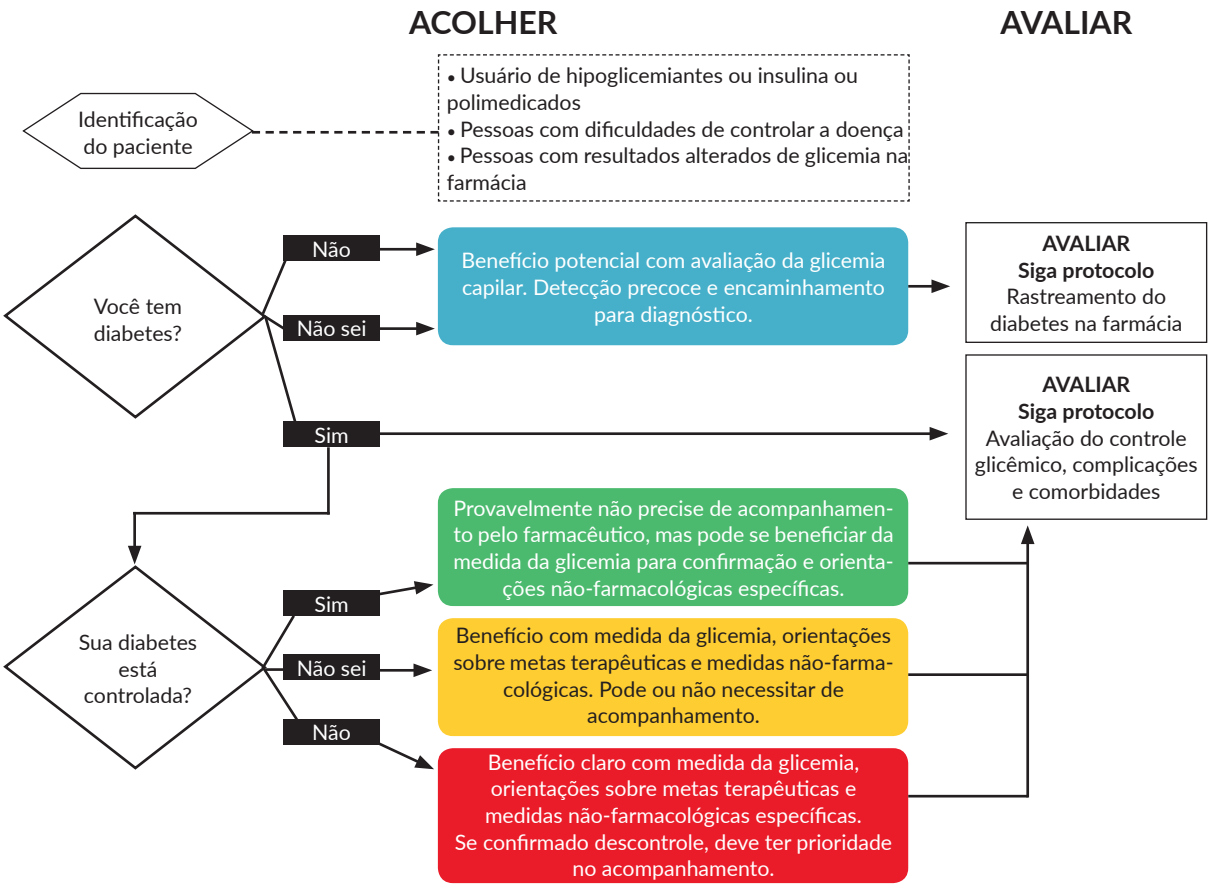
Você tem diabetes?	( ) Sim	( ) Não	( ) Não Sei
Seu diabetes está controlado?	( ) Sim	( ) Não	( ) Não Sei

O Diabetes é uma doença crônica associada a risco aumentado de doenças micro e macrovasculares. Assim, a presença da condição já qualifica o paciente a obter benefícios com avaliação inicial e com o programa de acompanhamento específico para diabetes. Os principais grupos-alvo do serviços incluem os usuários de hipoglicemiantes orais e insulina, pacientes com pré-diabetes, mas ainda sem tratamento farmacológico, pacientes diabéticos que utilizam mais de 5 medicamentos (polimedicados), diabéticos com dificuldades de controlar a doença e diabéticos usuários de insulina.

PÚBLICO-ALVO: PROGRAMA DIABETES EM DIA	
1	Usuários de medicamentos antidiabéticos
2	Pessoas com pré-diabetes, sem tratamento
3	Pacientes diabéticos polimedicados (comorbidades)
4	Pessoas com diabetes melitus, com dificuldade de controlar a doença
5	Diabéticos usuários de insulina

Pacientes novos podem fazer apenas o teste de glicemia da farmácia, sem passar por uma consulta agendada com o farmacêutico. Nestes casos, resultados alterados de glicemia casual ou no jejum podem ser a oportunidade para divulgação do serviço e agendamento da consulta.

Assim, para acolhimento dos pacientes para o programa diabetes em dia, considere o seguinte fluxo para triagem:



Como a equipe da farmácia pode ajudar?

Todo o pessoal da farmácia deve estar apto a descrever e oferecer os serviços farmacêuticos ao público-alvo. Para tal, treinamento pode ser oferecido pelo farmacêutico, esclarecendo os objetivos do programa diabetes em dia.

Os funcionários devem abordar os pacientes cordialmente, investigando o interesse dos mesmos, destacando os benefícios de cada serviço, como no exemplo abaixo:

"Senhora, aqui estão os remédios do mês, percebi que é cadastrada no programa farmácia popular e que toma medicamentos para controlar o açúcar no sangue. A senhora sabe que temos um serviço específico para diabetes?"

Como deve ser o local de atendimento?

Segundo as normas de boas práticas de farmácia da ANVISA, o ambiente destinado ao cuidado farmacêutico deve ser diverso daquele destinado à dispensação e à circulação de pessoas em geral, devendo o estabelecimento dispor de espaço específico para esse fim. Não é necessário dispor de diversos ambientes separados para realização de cada procedimento, sendo todos os serviços farmacêuticos realizados no mesmo ambiente.

O ambiente para prestação dos serviços que demandam atendimento individualizado deve garantir a privacidade e o conforto dos usuários, possuindo dimensões, mobiliário e infraestrutura compatíveis com as atividades e serviços a serem oferecidos. As características de um ambiente apropriado para a prestação de serviços farmacêuticos são discutidas em detalhes no Manual 1: Hipertensão em Dia.

PASSO 2. AVALIAR

Como fazer a avaliação do paciente?

Primeiramente, a avaliação depende se o paciente possui diagnóstico de diabetes ou não. Caso não possua diagnóstico, siga o protocolo para rastreamento do paciente na farmácia.

Caso seja um paciente diabético, tratado ou não, siga as orientações para avaliação passo-a-passo. Nestes casos, a avaliação do paciente sempre será focada no controle glicêmico, na presença de complicações da doença e na presença de comorbidades (hipertensão, dislipidemia, tabagismo, síndrome metabólica, etc.). Para avaliação e pacientes não tem diabetes, além da glicemia, utilize as questões do FINDRISC, que é o escore que determina o risco de desenvolver diabetes (Apêndice). Cabe destacar que este protocolo consiste em uma avaliação breve, que deve ser realizada em até 15 minutos de atendimento.

Avaliação passo-a-passo:

1. **Receba o paciente na sala de serviços farmacêuticos e acomode-o sentado. Explique o que será feito.**

Explique rapidamente os objetivos do serviço. Pergunte se é a primeira vez que a pessoa faz um teste de glicemia. Explique como é feito o teste. Explique que você também irá coletar alguns dados, que depois serão entregues ao próprio paciente no laudo que será elaborado (declaração de serviço farmacêutico). Explique que este laudo pode ser entregue ao médico e constitui um documento da saúde do paciente.

2. **Pergunte os dados pessoais básicos.**

Os dados básicos são nome completo, sexo e uma forma de contato, seja endereço residencial, telefone e/ou e-mail. Pergunte sobre peso e altura, calcule o índice de massa corporal do paciente. Idade (homem > 55 e mulheres > 65 anos) é considerada um fator de risco adicional.

3. **Determine a glicemia capilar.**

Avalie o controle glicêmico. Procure respeitar os horários indicados para teste de glicemia (jejum, pré-prandial, pós-prandial). Se isso não for possível, considere como um teste de glicemia casual (Valor de referência < 200 mg/dl). Conforme descrito anteriormente, você precisará analisar o resultado da glicemia (normal ou alterado) e a situação

clínica do paciente, a fim de decidir sobre a necessidade de traçar um perfil glicemia de 3 dias ou repetir o teste em jejum em outro dia. O ponto central da consulta será justamente fazer uma boa determinação do controle glicêmico, antes de decidir qual a melhor conduta para o paciente.

Efetue o teste de glicemia capilar usando aparelho portátil, segundo as especificações do fabricante, siga o passo-a-passo indicado no manual do fabricante.

Passo-a-passo para o teste de glicemia (geral):

- O primeiro passo antes da utilização do aparelho é a configuração do mesmo, quanto ao idioma, data e hora. Esta deve ser realizada de acordo com as informações do fabricante, contidas no manual de instruções do aparelho;
- A seguir, é importante que o farmacêutico verifique se todos os materiais para o teste estão disponíveis. Estes incluem: aparelho, frasco de tiras reativas, luva (sem talco, para não haver interferência na parte óptica do aparelho), lanceta, curativo autoadesivo, gaze e caixa para descarte de perfurocortantes;
- Após essa etapa, segue-se com a calibração do aparelho com o chip referente as fitas dosadoras (quando necessário). É importante lembrar que esse chip é lote específico, e portanto uma nova calibração deve ser realizada sempre que o lote das tiras for alterado. Cada chip corresponde a um conjunto específico de testes e a um lote específico.
- A tira medidora deve então ser retirada do frasco e introduzida até o final na entrada do aparelho, no sentido da seta indicativa. Considere as especificações do seu aparelho.
- Posteriormente deve ser realizado o procedimento para obtenção da amostra. Para tal, o paciente deve ser aconselhado a efetuar a lavagem e secagem das mãos, se sujidades aparentes. Se as mãos estiverem limpas e secas, não é necessário antissepsia com álcool 70%. Caso decida fazer antissepsia, seque bem a região antes de fazer a punção, pois o álcool pode interferir no teste.
- Pergunte ao paciente em que dedo ele prefere fazer o teste. Os dedos comumente utilizados são o indicador, o médio e o anular. Realize a punção capilar, na lateral do dedo, com lanceta (lancetador), onde a sensibilidade à dor costuma ser menor. Escolha a profundidade do furo conforme espessura da pele do paciente. Prefira sempre a menor profundidade possível.
- Para obter uma gota de sangue, aplique uma pressão suave no dedo, começando na base do dedo mais próxima da mão, e movendo-se para a ponta. Lembre-se que os glucosímetros necessitam de quantidades mínimas de sangue, na ordem de microlitros.
- Aplique a gota de sangue no local indicado na fita dosadora, e aguarde até o resultado da glicemia ser exibido.
- Registre o resultado e a hora do teste. Confirme com o paciente se trata-se de um teste em jejum, pré-prandial, pós-prandial ou casual.
- Interprete os resultados conforme os valores de referencia do rastreamento (pacientes não diagnosticados) ou das metas terapêuticas (pacientes já diagnosticados).

4. Pergunte sobre a história do diabetes, tempo de duração e presença de complicações:

O objetivo é conhecer o estágio em que a doença se encontra, do ponto de vista de perda da capacidade secretória pancreática e ocorrência de complicações. Tenha em mente que, quanto mais alto o resultado da glicemia (principalmente em jejum), pior a condição das células beta (capacidade de manter a secreção basal de insulina e responder a sobrecarga de glicose nas refeições). Perguntas sobre complicações e exames de rotina também dão uma noção do estadiamento da doença e da qualidade do cuidado recebido. A seguir você tem uma série de exemplos de perguntas úteis. Obviamente, nem sempre é necessário fazer todas as perguntas, e você pode adicionar outras perguntas. Use estes exemplos para construir a sua anamnese, conforme cada situação:

a. Há quanto tempo o(a) senhor(a) tem diabetes?

b. O(a) senhor(a) fez recentemente exame de hemoglobina glicada? Qual o resultado?

c. O(a) senhor(a) tem se sentido bem ultimamente? Tem tido algum tipo de sintoma?

d. O(a) senhor(a) já teve hipoglicemia? Açúcar baixo no sangue?

e. O(a) senhor(a) fez algum exame de vista recentemente? (retinopatia)

f. O(a) senhor(a) tem algum tipo de problema no rins? (nefropatia / doença renal)

g. O(a) senhor(a) fez algum exame de urina recentemente? (microalbuminúria)

h. Nos últimos 6 meses, o(a) senhor(a) sentiu perda de sensibilidade ou dormência nos pés? (neuropatia)

i. Nas últimas 4 semanas, com que frequência o(a) senhor(a) teve perda de controle do funcionamento do intestino ou diarreia enquanto dormia? (neuropatia)

j. Tudo bem com os pés? Podemos dar uma olhada nos seus pés? (pé diabético)

k. O senhor sentiu alguma diferença depois do tratamento, com relação ao desempenho sexual? Gostaria de falar a respeito? (disfunção erétil)

l. Nas últimas 2 semanas, o(a) senhor(a) tem sentido pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas? Tem se sentido “para baixo”, deprimido(a) ou sem perspectiva? (PHQ-2 – depressão)

m. O(a) senhor(a) já teve algum tipo de infarto ou derrame? (doença macrovascular)

n. Qual a última vez que o(a) senhor(a) foi ao médico? Quantas consultas o(a) senhor(a) faz por ano normalmente? (frequência de acompanhamento)

o. O(a) senhor(a) consulta algum outro profissional da saúde? Nutricionista? Psicólogo? (equipe multiprofissional)

p. O(a) senhor(a) costuma ler sobre o diabetes? Gosta de ler sobre alimentação ou tratamentos? (disposição para o autocuidado)

5. Pergunte sobre a presença de outras doenças crônicas (comorbidades).

O diabetes por si só qualifica o paciente como de alto risco cardiovascular, segundo o escore de avaliação global (Manual 2: Colesterol em Dia). Entretanto, esse risco pode ser potencializado por outros fatores de risco não controlados, como hipertensão, dislipidemia e o tabagismo. Na presença dessas doenças, considere o diabetes como condição base. Diga que você irá listar uma série de condições de saúde que e gostaria que ele respondesse caso tenha diagnóstico ou faça tratamento para alguma delas. Procure utilizar palavras simples. As condições são as seguintes:

a. Hipertensão. Pressão alta

b. Dislipidemia. Gorduras no sangue. Colesterol alto.

c. Doença Arterial Periférica. Problema de circulação do sangue nas pernas. Perguntar se o médico já lhe falou a respeito. Não confundir com varizes.

d. Insuficiência cardíaca. Coração fraco. Coração grande.

e. História de acidente cerebrovascular prévio. Derrame. Ataque isquêmico transitório. Pergunte ao paciente se ele sabe se esse evento foi por que entupiu a artéria (AVC isquêmico) ou por que sangrou (AVC hemorrágico).

f. História de revascularização. Apenas em caso afirmativo de infarto do miocárdio. Angioplastia. Colocação de stent. Ponte de safena. Ponte mamária.

g. Tabagismo. Consumo de cigarros ou outras formas de tabaco. Cachimbo. Narguilé. Fumo.

h. Síndrome metabólica. Considere positivo para síndrome metabólica em caso afirmativo de pelo menos 3 das seguintes condições: obesidade, hipertensão, dislipidemia e diabetes.

6. Se possível, faça testes adicionais, conforme comorbidades: circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca, perfil lipídico.

Para circunferência abdominal, siga protocolo recomendado neste manual. Para PA e frequência cardíaca, siga o protocolo de 3 medidas consecutivas, leia o Manual 1: Hipertensão em Dia. Para perfil lipídico (caso disponível), siga o protocolo descrito no Manual 2: Colesterol em Dia.

7. Pergunte sobre tratamento, hábitos de vida e adesão aos medicamentos.

Considerando que esta é uma avaliação breve, foque apenas na prática de atividade física, no consumo de bebidas alcoólicas, e se o paciente segue algum plano alimentar específico. Sobre os medicamentos, foque nos medicamentos para o tratamento do diabetes, e investigue a adesão ao tratamento (a forma como o paciente realmente

faz o tratamento). Se houver tempo disponível, pergunte sobre tratamentos de comorbidades: anti-hipertensivos, hipolipemiantes, antiagregante plaquetário e antidepressivos são os mais importantes. Lembre-se que você poderá ir conhecendo o perfil completo do paciente durante as consultas de retorno.

8. Avalie a presença de sinais de alerta. Encaminhamento de urgência.

Em primeiro lugar, atenção para resultados de hipoglicemia (<70 mg/dl). Caso o paciente esteja com hipoglicemia siga protocolo de tratamento dos sintomas, presente neste manual e deixe o(a) paciente(a) em observação na farmácia até normalização da glicemia. Caso o paciente apresente alterações de consciência, dificuldades de fala ou desmaio, administre glicose (siga protocolo) e chame atendimento do SAMU (192) ou equivalente. Na chegada da ambulância, passe ao médico socorrista o quadro, incluindo o resultado de glicemia medido. Atenção também para os quadros de descompensação metabólica grave do diabetes (hiperglicemia grave e prolongada > 250 mg/dL) ou presença de sintomas de intensidade grave (poliúria, polidipsia, perda de peso recente, hálito cetônico). Estes pacientes devem ser encaminhados ao serviço de urgência, pois podem requerer administração de insulina para reversão do quadro. Outras situações de alerta incluem o pé diabético e fatores ligados a comorbidades. Veja no quadro a seguir:

ALERTAS QUE REQUEREM ENCAMINHAMENTO IMEDIATO	
Hipoglicemia grave	Glicemia < 70mg/dl na presença de sintomas de neuroglicopenia, principalmente perda da consciência. Administrar glucose via oral e chamar serviço de urgência (SAMU).
Diabetes com quadro de descompensação metabólica grave	Hiperglicemia grave e prolongada > 250 mg/dL ou presença de sintomas de intensidade grave (poliúria, polidipsia, perda de peso recente, hálito cetônico). Encaminhamento para pronto atendimento.
Diabéticos com resultados confirmados de PA diastólica ≥120 mmHg, com ou sem sintomas, ou PA > 180/110 mmHg, confirmada em 3 medidas	Resultados elevados de PA, principalmente diastólica, caracterizam crise hipertensiva, que pode ser urgência ou emergência. Recomendado encaminhamento para pronto-atendimento.
Dor no peito com evolução progressiva, podendo irradiar para membros superiores ou mandíbula	Estes sintomas sempre devem ser considerados preocupantes, considerando o alto risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Recomendado encaminhamento para pronto-atendimento.
Dores de cabeça associadas a alterações na fala ou parestesias (sensações cutâneas de frio, calor, formigamento, pressão, sensibilidade)	É preciso avaliação médica imediata, para descartar acidente cerebrovascular, isquêmico ou hemorrágico, principalmente em diabéticos hipertensos. Recomendado encaminhamento para pronto-atendimento.
Presença de ferida / úlcera / sinais de infecção nos pés, sem tratamento	Necessidade de avaliação médica e tratamento urgente. Não recomende antibiótico de uso tópico. Encaminhar para pronto atendimento. Todo o paciente diabético com lesão no pé deve receber atendimento em 24 horas.

A partir da avaliação realizada, decida se o paciente deve ser encaminhado ao médico, se necessita seguir alguma medida não-farmacológica específica ou se deve mudar a forma como utiliza seus medicamentos, melhorando sua adesão terapêutica, por exemplo. Além disso, converse com o paciente sobre a necessidade ou não de acompanhamento e se o paciente possui interesse e disponibilidade de retornar à farmácia para avaliações periódicas.

Como fazer uma boa orientação ao paciente?

Se a consulta farmacêutica foi realizada para rastreamento do diabetes, aplique recomendações do protocolo específico. Pacientes com normoglicemia não necessitam de acompanhamento. Pacientes com hiperglicemia confirmada no rastreamento, podem retornar para consulta farmacêutica e início de acompanhamento. após confirmação de diagnóstico médico e prescrição de tratamento.

No caso de diabéticos sob tratamento, a orientação deve considerar se a glicemia está ou não controlada e se o paciente é usuário de hipoglicemiantes orais, exclusivamente, ou de insulina.

Assim, construa sua orientação com base nas seguintes recomendações:

	Glicemia dentro da meta (Glicemia capilar e A1c)	Glicemia fora da meta (Glicemia capilar alterada e/ou HbA1c)
Tratamento com antidiabético oral	**Tratamento parece estar funcionando bem.** Avaliar se o esquema terapêutico está adequado e estimular a adesão. Quesione sobre hipoglicemia, se ausente, parabenize o paciente, indique que retorno em 60 dias é desejável. Se hipoglicemia presente, avalie se os horários de administração dos medicamentos estão corretos. Se necessário, encaminhe ao médico para revisão da farmacoterapia. Retorno em **30 dias ou menos.**	**Tratamento parece não estar sendo efetivo.** Investigue adesão ao tratamento, padrão alimentar, atividade física. Corrigir problemas encontrados e encaminhar para nutricionista, se necessário. Se adesão ao tratamento estiver ok, considerar tratamento sequencial do diabetes e necessidade de mudança no tratamento. Nesse caso, realizar encaminhamento médico. Marcar retorno para **30 dias ou menos**.
Tratamento com insulina, associado ou não a antidiabético oral	**Tratamento parece estar funcionando bem.** Confirmar técnica de administração da insulina e adesão ao tratamento. Corrigir problemas, se necessário. Questione sobre sintomas de hipoglicemia. Se ausente, parabenize o cliente, indique que retorno em **60 dias** é desejável. Se presente, recomende AMGC nos horários em que os sintomas surgem. Se confirmado, encaminhe ao médico para reavaliação da dose da insulina e aconselhe retorno em 30 dias ou menos.	**Tratamento pode não estar sendo efetivo.** Confirmar técnica de administração da insulina e adesão ao tratamento. Investigue adesão ao tratamento, padrão alimentar, atividade física. Corrigir problemas, se necessário. Caso utilização da insulina e adesão ao tratamento estejam ok. considerar necessidade de fazer diário glicêmico por 7 dias. Avaliar resultado do diário e realizar encaminhamento médico quando necessário. Marcar retorno para **30 dias ou menos.**

Qual deve ser o conteúdo da minha orientação?

Para aconselhar sobre medidas não-farmacológicas, procure falar sobre aquilo que possui evidência de eficácia comprovada. Evite falar em medidas genéricas, sem comprovação científica, ou irreais, que o paciente não será capaz de inserir na sua rotina.

Diferencie a orientação das medidas para prevenir o diabetes, do tratamento não-farmacológico que auxilia na redução e no controle da condição, em pacientes já diagnosticados. Acrescente orientações práticas, gerais e específicas, sobre os medicamentos que o paciente utiliza.

Medidas para prevenção primária do diabetes (e doenças cardiovasculares)

- Alimentação saudável (dar preferência a dieta mediterrânea)
- Eliminar o sedentarismo (Praticar atividades físicas aeróbicas que somem 150 minutos por semana)
- Parar de fumar
- Controle o peso corpóreo
- Controlar as comorbidades existentes

Tratamento não-farmacológico do diabetes

- Redução de peso
- Dieta hipocalórica, com redução de carboidratos e gorduras saturadas
- Atividades físicas regulares, com mínimo de 150 minutos semanais (Exercício aeróbico e/ou resistido)
- Adotar alimentação saudável, com carboidratos complexos e preferência para produtos integrais. Evitar consumo excessivo de doces, massas, pão branco. Adotar método do prato e dieta DASH.
- Consultar nutricionista, caso tenha dificuldades para se alimentar bem ou queira perder peso.

Sobre o tratamento farmacológico do diabetes

Orientações gerais:

- O objetivo geral do tratamento é prevenir complicações da doença (explique quais são). Os níveis glicêmicos devem manter-se controlados, com HbA1C <7%.
- A glicemia capilar na farmácia ou em casa pode ser feita em jejum, pela manhã, ou antes das principais refeições (almoço e jantar). A glicemia pós-prandial deve ser feita entre 1 e 2 horas após a refeição.
- Episódios de hipoglicemia precisam ser reconhecidos (ensine os sintomas), e podem estar associados a morbidade importante, principalmente em insulinodependentes (259). Para evitá-los, o monitoramento da glicemia capilar é fundamental.
- O tratamento precisa ser mantido diariamente para que haja eficácia. Nunca pode ser interrompido bruscamente. Tomar acima de 80% das doses prescritas é considerado boa adesão.
- Não tire 'férias' dos medicamentos no final de semana. Mesmo que haja mudanças na alimentação (p.ex. churrasco, feijoada) ou ingestão de bebidas alcoólicas (recomende sempre moderação), é melhor tomar os medicamentos mesmo assim.
- Sempre oriente sobre a posologia: dose, frequência, horário de tomada.

Orientações específicas:

- Depende da(s) classe(s) farmacológica(s) em uso. Veja orientações sobre cada classe no texto.
- No caso de dificuldade de acesso ao medicamento, oriente sobre alternativas (genéricos, farmácia popular). Mudanças na prescrição para marcas similares devem ter anuência do paciente e do prescritor. Pode haver diferença de resposta entre marcas. De preferência a mudanças por genéricos.

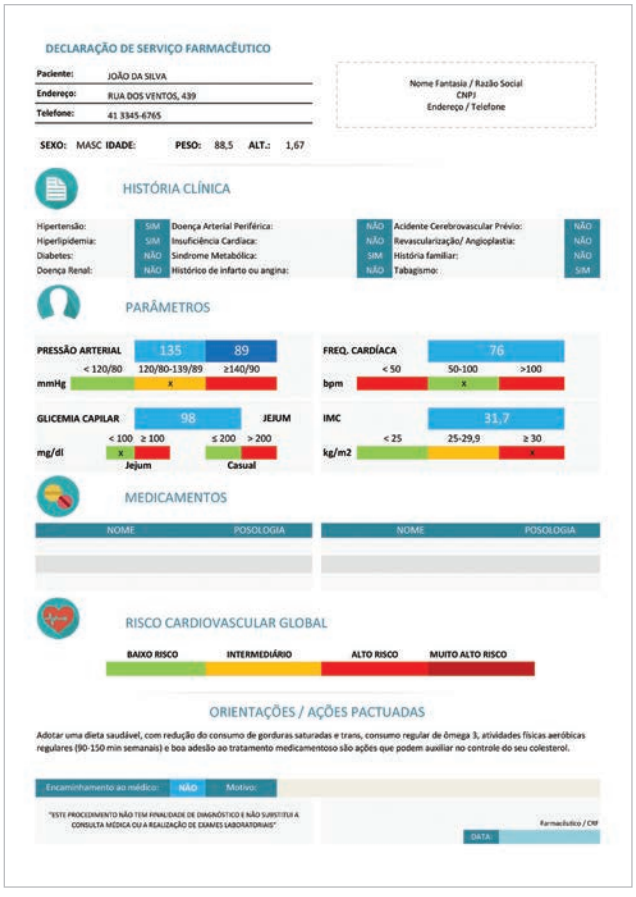
As mudanças de estilo de vida podem ser muito difíceis para o paciente na prática, por isso o primeiro passo é falar sobre a eficácia de cada uma delas e fornecer ao paciente um resumo sobre elas. Este pode ser um material impresso feito pela própria farmácia ou obtido junto a órgãos públicos ou sociedades científicas. O uso de uma diário da saúde também pode ser útil.

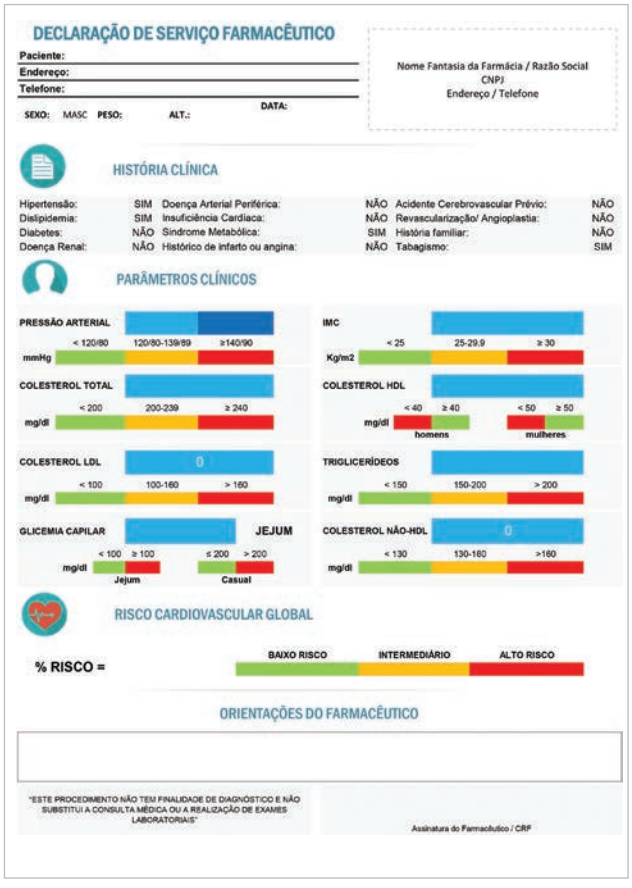
Como é a declaração de serviço farmacêutico?

A DSF é uma exigência da Anvisa, estabelecida na Resolução no 44 de 2009. Trata-se de um padrão de qualidade do serviço fornecer material escrito ao paciente, que materialize e documente o atendimento farmacêutico.

A DSF deve conter os dados completos do estabelecimento, a identificação do paciente e deve ser datada, carimbada e assinada pelo farmacêutico. O conteúdo da declaração pode ser uma síntese do plano de cuidado ou pode conter várias informações conforme procedimentos realizados pelo farmacêutico.

Neste protocolo, você pode utilizar tanto o modelo de DSF sugerido para o programa Hipertensão em Dia, como do programa Colesterol em Dia. Escolha o melhor modelo conforme o perfil do seu paciente. A seguir os dois modelos de DSF:





Como fazer o encaminhamento médico?

Pacientes com sinais de alerta devem encaminhados com urgência ao pronto atendimento.

Pacientes com sinais de complicações ou evidência de descontrole glicêmico, confirmados em perfil glicêmico ou hemoglobina glicada, devem ser encaminhados para revisão do tratamento, caso você não consiga melhorar os resultados do tratamento trabalhando a adesão ao tratamento e as medidas não-farmacológicas. Neste caso, observe as recomendações gerais do tratamento, para saber identificar as associações possíveis e a linha de cuidado a ser seguida.

Para realizar o encaminhamento por escrito, utilize a própria Declaração de Serviço Farmacêutico. Este documento conterá sua avaliação do paciente e as informações que você deseja passar ao médico sobre o caso. Use este documento também nos encaminhamentos de urgência. Destaque no texto que o paciente necessita avaliação médica com urgência, isso pode fazer toda diferença no pronto atendimento. Para ver um exemplo sobre como redigir um encaminhamento ao médico, consulte o Manual 1: Hipertensão em Dia.

Quando é importante acompanhar o paciente?

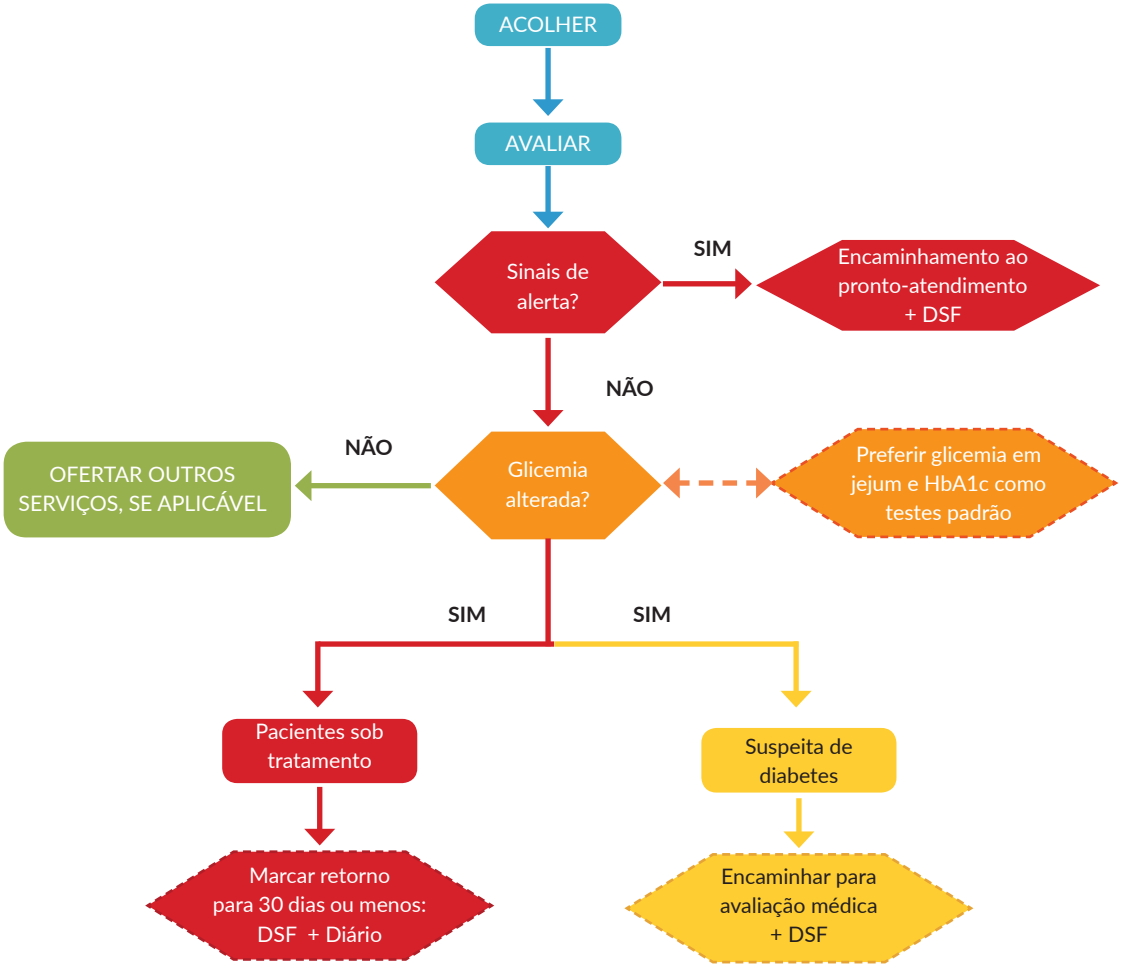
Agendar retorno e iniciar um trabalho de acompanhamento é importante em pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes, utilizando antidiabéticos e/ou insulina, que estão com valores glicêmicos não controlados ou apresentam episódios de hipoglicemia importantes.

Se o paciente é um diabético não controlado, o acompanhamento pelo farmacêutico será mais importante nos casos de uso de insulina, considerando a maior complexidade e o maior risco do tratamento.

Em todos os atendimentos, o farmacêutico deve entregar uma declaração de serviço farmacêutico ao paciente. Caso recomende algum tipo de monitoramento adicional, pode fornecer formulário específico para este fim. Caso agende retorno com o paciente, pode fornecer um “Diário da Saúde”, que irá ajudar o paciente a gerenciar sua dislipidemia e demais problemas de saúde dali em diante.

No caso de pedir o perfil glicêmico de 3 dias, é o paciente quem deve fazer os testes de glicemia em casa e trazer para o farmacêutico. A farmácia pode criar, nestes casos, algum sistema de aluguel ou empréstimo do glucosímetro e suprimentos, ou pode estimular o paciente a adquirir o glucosímetro, que é fundamental para o autocuidado do diabetes.

Considere, portanto, o seguinte algoritmo de decisão:



A organização do acompanhamento dos pacientes com diabetes é semelhante à recomendada nos Programas Hipertensão em Dia e Colesterol em Dia. A cada consulta de retorno, o farmacêutico deve reavaliar o paciente e definir as condutas e orientações, de acordo com os "3 As" (acolher, avaliar e aconselhar) descritos anteriormente.

No caso do diabetes, nas consultas de retorno você pode repetir o teste de glicemia capilar. Tenha sempre em mente que testes em jejum, ou diários com vários resultados de glicemia em diferentes horários (veja horários recomendados) feitos pelo paciente são mais valiosos. Recomende sempre que o paciente faça a hemoglobina glicada também, 2 vezes por ano, pelo menos. Além do teste de glicemia, a cada retorno você deve reavaliar as ações que foram pactuadas na consulta anterior (plano de cuidado). A educação para medidas não-farmacológicas e adesão ao tratamento, sempre devem ser reforçadas. Não oriente tudo de uma vez. O aprendizado se dá com o tempo. Priorize o que precisa ser feito em cada consulta.

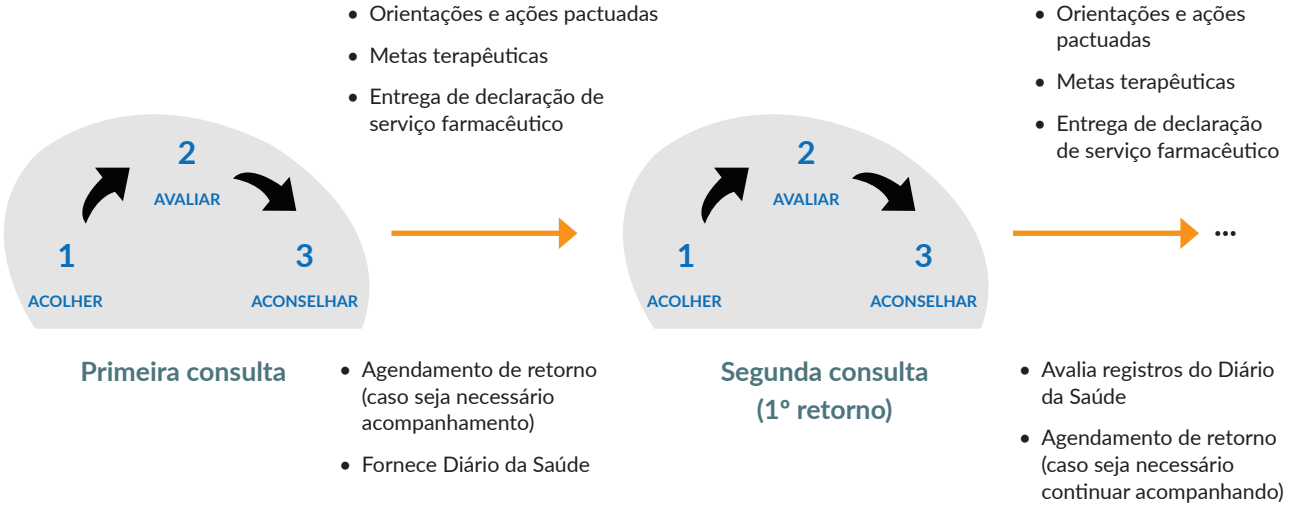
Lembre-se que após mudanças no tratamento (p.ex. aumento na dose do antidiabético), é necessário esperar algumas semanas para observar mudanças na glicemia de jejum. Para Hba1c, é preciso esperar pelo menos 2 meses.

Como já mencionado, é comum os pacientes apresentarem outras condições concomitantes ao diabetes. Hipertensão, dislipidemia, obesidade central, depressão e tabagismo são as mais importantes. Assim, você pode acrescentar outras avaliações à sua consulta, além do controle glicêmico. Use estes parâmetros para construir uma

orientação e plano de cuidado mais integral para o seu paciente. Para que o tempo da consulta não se estenda além do planejado, você pode espaçar estes testes entre várias consultas. De todo modo, dê prioridade do diabetes ou aquelas condições que parecem mais graves ou mal controladas.

Em todos os atendimentos, você deve entregar uma declaração de serviço farmacêutico ao paciente. Caso você recomende ao paciente fazer o perfil glicêmico de 3 dias (usuários de insulina), utilize o Diário da Saúde, que inclui este formulário.

Como sempre no caso das doenças crônicas, o foco do acompanhamento é garantir que o tratamento do paciente seja efetivo e seguro ao longo do tempo. O paciente deve ser acompanhado até que atinja as metas terapêuticas, e seja capaz de aderir ao tratamento e realizar o autocuidado. Nestes casos, pode-se considerar o espaçamento cada vez maior das consultas com o farmacêutico, ou mesmo, a alta do serviço. É saudável para o serviço sempre ter novos pacientes realizando primeira consulta, e pacientes realizando consultas de retorno. Considere a figura a seguir, que também esquematiza como se dá este acompanhamento.



Caso o farmacêutico e paciente decidam iniciar acompanhamento, o farmacêutico pode fornecer um "Diário da Saúde", que irá ajudar o paciente a gerenciar sua hipertensão e demais problemas de saúde dali em diante. Este diário ajuda, ainda, o farmacêutico a organizar o acompanhamento. Veja detalhes sobre o diário a seguir.

O que é o diário de saúde?

O uso de um diário de saúde, onde o paciente pode manter um registro de parâmetros, consultas realizadas, lista dos medicamentos, medidas não-farmacológicas, entre outros, é uma estratégia poderosa para estimular o autocuidado e a autogestão das condições crônicas. No Programa Diabetes em Dia, o trabalho de acompanhamento pode ser centrado no uso do diário pelo paciente.

Nele, o paciente pode fazer uma série de autotestes de saúde, que tem tanto papel educativo do próprio paciente, como informativo ao farmacêutico. Além disso, o paciente registra no diário a evolução semanal do seu tratamento, anotando metas alcançadas, dificuldades e os resultados dos parâmetros monitorados.

A cada consulta, o paciente traz o diário e compartilha com o farmacêutico os registros realizados. As DSF emitidas a cada consulta podem ser anexados ao diário, em ordem cronológica. O perfil glicêmico de 3 dias, quando necessário, pode ser preenchido dentro do próprio diário. A lista atualizada de todos os medicamentos em uso é mantida dentro do diário. A cada consulta médica ou com outros profissionais, o paciente leva o diário, como forma de relatar a evolução da sua saúde. Há espaços no diário que podem ser utilizados para que o farmacêutico, o médico e outros profissionais possam fazer anotações, potencializando a comunicação dentro da equipe que cuida do paciente.

DECLARAÇÃO DE SERVIÇO FARMACÊUTICO

Paciente:

Endereço:

Telefone:

DATA:

SEXO: MASC **PESO:** **ALT.:**

Nome Fantasia da Farmácia / Razão Social
CNPJ
Endereço / Telefone

HISTÓRIA CLÍNICA

Hipertensão:	SIM	Doença Arterial Periférica:	NÃO	Acidente Cerebrovascular Prévio:	NÃO
Dislipidemia:	SIM	Insuficiência Cardíaca:	NÃO	Revascularização/ Angioplastia:	NÃO
Diabetes:	NÃO	Sindrome Metabólica:	SIM	História familiar:	NÃO
Doença Renal:	NÃO	Histórico de infarto ou angina:	NÃO	Tabagismo:	SIM

PARÂMETROS CLÍNICOS

PRESSÃO ARTERIAL

mmHg	< 120/80	120/80-139/89	≥140/90

IMC

Kg/m2	< 25	25-29,9	≥ 30

COLESTEROL TOTAL

mg/dl	< 200	200-239	≥ 240

COLESTEROL HDL

mg/dl	< 40	≥ 40	< 50	≥ 50
	homens		mulheres	

COLESTEROL LDL 0

mg/dl	< 100	100-160	> 160

TRIGLICERÍDEOS

mg/dl	< 150	150-200	> 200

GLICEMIA CAPILAR **JEJUM**

mg/dl	< 100	≥ 100	≤ 200	> 200
	Jejum		Casual	

COLESTEROL NÃO-HDL 0

mg/dl	< 130	130-160	>160

RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL

% RISCO =

BAIXO RISCO	INTERMEDIÁRIO	ALTO RISCO

ORIENTAÇÕES DO FARMACÊUTICO

"ESTE PROCEDIMENTO NÃO TEM FINALIDADE DE DIAGNÓSTICO E NÃO SUBSTITUI A CONSULTA MÉDICA OU A REALIZAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS"

Assinatura do Farmacêutico / CRF

DECLARAÇÃO DE SERVIÇO FARMACÊUTICO

Paciente: **Data:**

Endereço:

Telefone:

Nome Fantasia da Farmácia
Razão Social
CNPJ
Endereço / Telefone

SEXO: MASC **IDADE** **PESO:** **ALT.:**

HISTÓRIA CLÍNICA

Hipertensão:	SIM	Doença Arterial Periférica:	NÃO	Acidente Cerebrovascular Prévio:	NÃO
Hiperlipidemia:	SIM	Insuficiência Cardíaca:	NÃO	Revascularização/ Angioplastia:	NÃO
Diabetes:	NÃO	Síndrome Metabólica:	SIM	História familiar:	NÃO
Doença Renal:	NÃO	Histórico de infarto ou angina:	NÃO	Tabagismo:	SIM

PARÂMETROS

PRESSÃO ARTERIAL

	< 120/80	120/80-139/89	≥140/90
mmHg			

FREQ. CARDÍACA

	< 50	50-100	>100
bpm			

GLICEMIA CAPILAR **JEJUM**

	< 100	≥ 100	≤ 200	> 200
mg/dl				
	Jejum		**Casual**	

IMC

	< 25	25-29,9	≥ 30
kg/m2			

MEDICAMENTOS

NOME	POSOLOGIA

NOME	POSOLOGIA

RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL

BAIXO RISCO	INTERMEDIÁRIO	ALTO RISCO	MUITO ALTO RISCO

ORIENTAÇÕES / AÇÕES PACTUADAS

Encaminhamento ao médico: **NÃO** Motivo:

"ESTE PROCEDIMENTO NÃO TEM FINALIDADE DE DIAGNÓSTICO E NÃO SUBSTITUI A CONSULTA MÉDICA OU A REALIZAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS"

Farmacêutico / CRF

DATA:

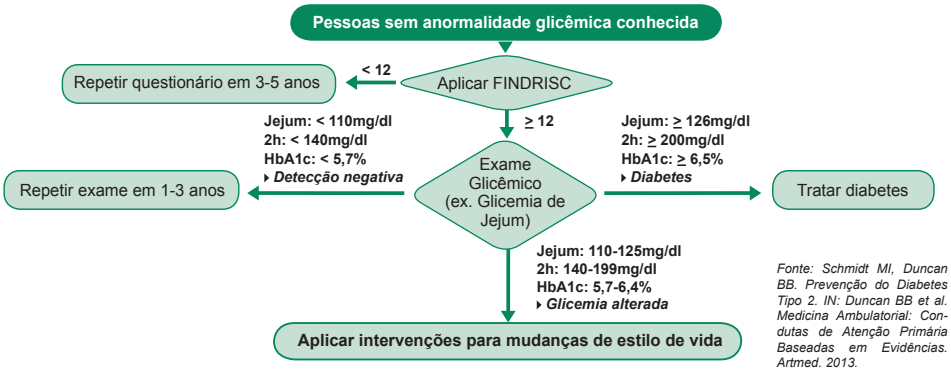
Escore FINDRISC para estimativa do risco de desenvolver diabetes

■ Questionário FINDRISC

Questão	Resposta		Pontos
Idade (anos)			<45 45 - 54 55 - 64 >65
			0 2 3 4
Índice de massa corporal (Kg/m²)			< 25 25 - 30 > 30
			0 1 3
Circunferência abdominal (cm)	*Homens*	*Mulheres*	
	<94 94 - 102 >102	<80 80 - 88 >88	0 3 4
Você pratica atividade física por, no mínimo, 30 minutos, diariamente?			Sim Não
			0 2
Com que frequência você come verduras e/ou frutas?			Come todo dia Não come todo dia
			0 1
Você toma alguma medicação para hipertensão regularmente?			Não Sim
			0 1
Você já teve a taxa de glicose alta (em exames de rotina, durante alguma doença ou durante a gravidez)?			Não Sim
			0 5
Algum de seus familiares tem Diabetes Mellitus Tipo 1 ou 2 diagnosticado?			Não Sim: avós, tios, primos Sim: pais, irmãos ou filhos
			0 3 5
		Pontuação Total	

Risco de desenvolver o DM2 em 10 anos	Pontuação do Teste
Baixo: estima-se que 1 de cada 100 pessoas desenvolverá a doença	<7
Levemente moderado: estima-se que 1 de cada 25 pessoas desenvolverá a doença	7 - 11
Moderado: estima-se que 1 de cada 6 pessoas desenvolverá a doença	12 - 14
Alto: estima-se que 1 de cada 3 pessoas desenvolverá a doença	15 - 20
Muito Alto: estima-se que 1 de cada 2 pessoas desenvolverá a doença	> 20

■ Fluxograma para identificação e tratamento de pessoas em alto risco de desenvolver diabetes

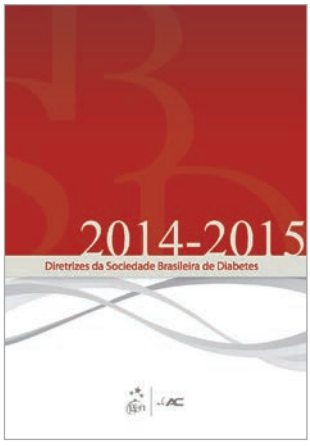


Fonte: Schmidt MI, Duncan BB. Prevenção do Diabetes Tipo 2. IN: Duncan BB et al. Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. Artmed. 2013.

Fonte: Guia de referência rápida. Diabetes Mellitus. Prefeitura do Rio de Janeiro.

http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/4446958/4111923/GuiaDM.pdf

LEITURA RECOMENDADA



Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015

Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015. 390p.

Disponível em:

http://www.diabetes.org.br

ANOTAÇÕES

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lee CMY, Colagiuri S. Risk scores for diabetes prediction: the International Diabetes Federation PREDICT-2 project. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier; 2013 May 1 [cited 2014 Jul 22];100(2):285–6. Available from: http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(13)00025-9/fulltext

2. International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2014 Jul 22]. Available from: http://www.idf.org/risk--prediction-tools-predict-2

3. Moraes SA de, Freitas ICM de, Gimeno SGA, Mondini L. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. Cad Saude Publica [Internet]. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2010 May [cited 2014 Jul 22];26(5):929–41. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000500015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

4. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. ABE&M; 2009 Aug [cited 2014 Jul 22];53(6):726–32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000600006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

5. Aguiar PM, Brito G de C, Correr CJ, Lyra Júnior DP, Storpirtis S. Exploring the Quality of Systematic Reviews on Pharmacist Interventions in Patients With Diabetes: An Overview. Ann Pharmacother. 2014 Apr;48(7):887–96.

6. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.

7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2014 Jul 14];37 Suppl 1(Supplement_1):S81–90. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.extract

8. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.

9. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow--up from the diagnosis. Diabetes Care [Internet]. 1995 Dec [cited 2014 Jul 23];18(12):1557–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8722051

10. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jul 10];33(3):676–82. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2827530&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

11. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2005 Oct [cited 2014 Jul 23];28(10):2592–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186312

12. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol [Internet]. 2002 Nov [cited 2014 Jul 23];100(5 Pt 1):925–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423854

13. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Jul 23];35(4):780–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3308300&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

14. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Ann Intern Med [Internet]. 2013 Jul 16 [cited 2014 Jul 10];159(2):123–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23712381

15. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Jul 23];203(5):467.e1–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20630491

16. Sibai BM, Ross MG. Hypertension in gestational diabetes mellitus: Pathophysiology and long-term consequences. Informa UK Ltd London, UK; 2010 Feb 12 [cited 2014 Jul 23]; Available from: http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14767050903550899

17. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes Care [Internet]. [cited 2014 Jul 24];12(7):464–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2758951

18. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. Diabetes Care [Internet]. 2005 Jul [cited 2014 Jul 24];28(7):1599–603. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983307

19. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet [Internet]. [cited 2014 Jul 15];365(9467):1333–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823385

20. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. J Lab Clin Med [Internet]. 1995 May [cited 2014 Jul 24];125(5):560–4; discussion 565. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7738421

21. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lan-

cet [Internet]. 2005 Jan 9 [cited 2014 Jul 15];365(9467):1333–46. Available from: http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736(05)61032-X/fulltext

22. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am [Internet]. 2004 Jul [cited 2014 Jul 11];88(4):787–835, ix. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308380

23. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2004 Aug [cited 2014 Jul 24];89(8):3629–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292279

24. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Jul 16];30(3):753–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327355

25. Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetologia [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Jul 10];56(7):1489–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584433

26. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes [Internet]. 2000 Dec [cited 2014 Jul 31];49(12):2201–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118026

27. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. Diabetologia [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 31];56(1):60–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4038917&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

28. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. Diabetes Care [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Jul 27];29(7):1585–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801583

29. Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. Obes Surg [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Jul 29];21(3):351–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3040808&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

30. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2014 Jul 31];289(1):76–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12503980

31. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med [Internet]. 1995 May 1 [cited 2014 Jul 31];122(7):481–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872581

32. Biggs ML, Mukamal KJ, Luchsinger JA, Ix JH, Carnethon MR, Newman AB, et al. Association between adi-

posity in midlife and older age and risk of diabetes in older adults. JAMA [Internet]. 2010 Jul 23 [cited 2014 Jul 31];303(24):2504–12. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3047456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

33. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow--up of initially nondiabetic Japanese-American men. Diabetes Care [Internet]. 1995 Jul [cited 2014 Jul 31];18(6):747–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555498

34. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care [Internet]. 1994 Oct [cited 2014 Jul 31];17(9):961–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988316

35. Reis JP, Loria CM, Sorlie PD, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Lifestyle factors and risk for new-onset diabetes: a population-based cohort study. Ann Intern Med [Internet]. 2011 Oct 6 [cited 2014 Jul 31];155(5):292–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3491359&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

36. Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. JAMA [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2014 Jul 31];305(23):2448–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673296

37. Meisinger C, Döring A, Thorand B, Löwel H. Association of cigarette smoking and tar and nicotine intake with development of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Diabetologia [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 Jul 31];49(8):1770–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710672

38. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. BMJ [Internet]. 2006 May 6 [cited 2014 Jul 31];332(7549):1064–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1458534&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

39. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA [Internet]. 2007 Dec 12 [cited 2014 Jul 10];298(22):2654–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073361

40. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. Am J Clin Nutr [Internet]. 2008 May [cited 2014 Jul 31];87(4):801–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400700

41. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. Diabetes Care [Internet]. 1996 Mar [cited 2014 Jul 31];19(2):112–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8718429

42. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jul 31];33(2):414–20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2809295&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

43. Von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. PLoS One [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 31];7(1):e30972. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3266295&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

44. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet [Internet]. 2014 Jun 7 [cited 2014 Jul 12];383(9933):1999–2007. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910231

45. Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. Ann Intern Med [Internet]. [cited 2014 Jul 31];136(3):201–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11827496

46. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes mellitus: three cohorts of US men and women. JAMA Intern Med [Internet]. 2013 Jul 22 [cited 2014 Jul 20];173(14):1328–35. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3847817&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

47. McCulloch DK, Robertson PR. Risk factors for type 2 diabetes mellitus [Internet]. UpToDate; Available from: www.uptodate.com

48. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA [Internet]. [cited 2014 Aug 7];286(16):1945–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11667913

49. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. JAMA [Internet]. 2005 Dec 23 [cited 2014 Jul 31];294(20):2601–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304074

50. Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, Stuebe A, McClure CK, Van Den Eeden SK, et al. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study. Am J Med [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Jul 31];123(9):863.e1–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2930900&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

51. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2014 Jul 31];295(11):1288–99. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537739

52. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. N Engl J Med [Internet]. 2009 Sep 17 [cited 2014 Jul 11];361(12):1152–63.

Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2774225&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

53. Brancati FL, Kao WH, Folsom AR, Watson RL, Szklo M. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA [Internet]. 2000 May 3 [cited 2014 Aug 4];283(17):2253–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807384

54. McCulloch DK, Robertson PR. Prevention of type 2 diabetes mellitus [Internet]. UpToDate; Available from: www.uptodate.com

55. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Jul 21];30(3):744–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327354

56. Grøntved A, Rimm EB, Willett WC, Andersen LB, Hu FB. A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. Arch Intern Med [Internet]. 2012 Sep 24 [cited 2014 Jul 24];172(17):1306–12. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3822244&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

57. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Aug 4];28(3):736–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735219

58. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2007 Feb 10 [cited 2014 Jul 15];334(7588):299. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1796695&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

59. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. Diabetes Care . 2016 Jan;39 Suppl 1. Available from: http://care.diabetesjournals.org/site/misc/2016-Standards-of-Care.pdf

60. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet [Internet]. [cited 2014 Jul 16];365(9468):1415–28. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836891

61. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes [Internet]. 1992 Jun [cited 2014 Jul 24];41(6):715–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1587398

62. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2005 Dec 6 [cited 2014 Jul 19];46(11):1978–85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325028

63. Lindsay RS, Howard B V. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. Curr Diab Rep [Internet]. 2004 Feb [cited 2014 Jul 24];4(1):63–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764282

64. St-Onge M-P, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. Diabetes Care [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Jul 24];27(9):2222–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333488

65. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2004 Oct [cited 2014 Jul 23];89(10):5013–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472199

66. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol [Internet]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2005 Apr [cited 2014 Jul 24];84:3–28. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000700001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

67. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. Diabetologia [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Jul 24];49(1):41–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378165

68. IDF. Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. [Internet]. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2005. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF GGT2D.pdf

69. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jun 26];1:CD003557. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24408354

70. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus [Internet]. Geneva: WHO Press; 2011. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf

71. Organization WH. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. [Internet]. Geneva; 2006. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf

72. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Jul 11];32(7):1327–34. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2699715&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

73. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 9];36 Suppl 1:S11–66. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3537269&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

74. Kilpatrick ES, Atkin SL. Using haemoglobin A(1c) to diagnose type 2 diabetes or to identify people at high risk of diabetes. BMJ [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 30];348:g2867. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24769658

75. John WG. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. Diabet Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Jul 31];29(11):1350–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22957983

76. Kitabchi AE, Hirsch IB, Nathan DM. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis. UpToDate;

77. Chiasson J-L, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé J-M, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ [Internet]. 2003 May 1 [cited 2014 Jul 31];168(7):859–66. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=151994&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

78. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Jul 10];32(7):1335–43. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2699725&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

79. Chupin M, Charbonnel B, Chupin F. C-peptide blood levels in keto-acidosis and in hyperosmolar non-ketotic diabetic coma. Acta Diabetol Lat [Internet]. [cited 2014 Jul 31];18(2):123–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6787828

80. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2014 Jul 22];329(14):977–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922

81. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. Ann Intern Med [Internet]. 1989 Jul 1 [cited 2014 Jul 31];110(11):855–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2655518

82. Kitabchi AE, Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis [Internet]. UpToDate; Available from: www.uptodate.com

83. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2000 Dec [cited 2014 Aug 1];29(4):683–705, V. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11149157

84. Milech A, Peixoto M. Diabetes Mellitus Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. DeOliveira J, Milech A, editors. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004.

85. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 May [cited 2014 Jul 29];98(5):1845–59. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23589524

86. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia [Internet]. 2009 Jan

[cited 2014 Aug 1];52(1):31–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018507

87. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. J Clin Invest [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Aug 1];116(6):1470–3. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1464914&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

88. De Galan BE, Schouwenberg BJJW, Tack CJ, Smits P. Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes. Neth J Med [Internet]. 2006 Sep [cited 2014 Jul 21];64(8):269–79. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990690

89. Saleh M, Grunberger G. Hypoglycemia: An Excuse for Poor Glycemic Control? Clin Diabetes [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2014 Aug 1];19(4):161–7. Available from: http://clinical.diabetesjournals.org/content/19/4/161.full

90. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care [Internet]. 2005 Dec [cited 2014 Aug 1];28(12):2948–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306561

91. Høi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. The Somogyi phenomenon revisited using continuous glucose monitoring in daily life. Diabetologia [Internet]. 2005 Nov [cited 2014 Aug 1];48(11):2437–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16240150

92. Holl RW, Heinze E. [The dawn or Somogyi phenomenon? High morning fasting blood sugar values in young type-1 diabetics]. Dtsch Med Wochenschr [Internet]. 1992 Oct 2 [cited 2014 Aug 1];117(40):1503–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1396135

93. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard B V, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation [Internet]. 1999 Sep 7 [cited 2014 Aug 2];100(10):1134–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477542

94. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol [Internet]. 1987 Apr 1 [cited 2014 Aug 2];59(8):750–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3825934

95. Barrett-Connor E, Orchard TJ. Insulin-dependent diabetes mellitus and ischemic heart disease. Diabetes Care [Internet]. [cited 2014 Aug 2];8 Suppl 1:65–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053956

96. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet [Internet]. 2010 Jun 26 [cited 2014 Jul 10];375(9733):2215–22. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2904878&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

97. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care [Internet]. 1993 Feb [cited 2014 Aug 2];16(2):434–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8432214

98. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet [Internet]. 1999 Feb 20 [cited 2014 Aug 3];353(9153):617–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10030326

99. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes [Internet]. 1995 Aug [cited 2014 Jul 23];44(8):968–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622004

100. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet [Internet]. 1998 Sep 12 [cited 2014 Jul 11];352(9131):837–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976

101. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. In patients with type 1 diabetes and new--onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. Kidney Int [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Aug 3];77(1):57–64. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3725722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

102. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2007 Apr [cited 2014 Jul 15];18(4):1353–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329575

103. Zanella MT. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. ABE&M; 2006 Apr [cited 2014 Aug 3];50(2):313–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200017&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

104. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis [Internet]. 2004 May [cited 2014 Aug 3];43(5 Suppl 1):S1–290. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15114537

105. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med [Internet]. 2004 Nov 4 [cited 2014 Aug 3];351(19):1952–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516696

106. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Aug 3];28(1):164–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616252

107. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving H-H. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int [Internet]. 2002 Jul [cited 2014 Aug 3];62(1):220–8. Avai-

lable from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081581

108. Boelter MC, Azevedo MJ de, Gross JL, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. Arq Bras Oftalmol [Internet]. Conselho Brasileiro de Oftalmologia; 2003 [cited 2014 Aug 3];66(2):239–47. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492003000200024&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

109. American Diabetes Association. Eye Complications. Available from: http://www.diabetes.org/

110. Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2014 Aug 4];350(1):48–58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702427

111. Bosco A, Lerário AC, Soriano D, Santos RF dos, Massote P, Galvão D, et al. Retinopatia diabética. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. ABE&M; 2005 Apr [cited 2014 Aug 4];49(2):217–27. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

112. Lövestam-Adrian M, Agardh C-D, Torffvit O, Agardh E. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. Acta Ophthalmol Scand [Internet]. 2003 Jun [cited 2014 Aug 4];81(3):221–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780397

113. Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, Karabatsas CH, Chatzoulis DZ. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. Diabetes Care [Internet]. 2005 Oct [cited 2014 Aug 4];28(10):2454–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186279

114. Corrêa ZM da S, Eagle Júnior R. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. Arq bras oftalmol [Internet]. [cited 2014 Aug 4];68(3):410–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492005000300028

115. Photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a randomised controlled clinical trial using the xenon-arc. Diabetologia [Internet]. 1984 Feb [cited 2014 Aug 4];26(2):109–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6201409

116. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Jul 24];120(1):1–34. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4007052&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

117. Aring AM, Jones DE, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. Am Fam Physician [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2014 Jul 23];71(11):2123–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15952441

118. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 29];37(1):31–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356595

119. Müller-Stich BP, Fischer L, Kenngott HG, Gondan M, Senft J, Clemens G, et al. Gastric bypass leads to improvement of diabetic neuropathy independent of glucose normalization--results of a prospective cohort study (DiaSurg 1 study). Ann Surg [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Aug 4];258(5):760–5; discussion 765–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979278

120. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2008 May 27 [cited 2014 Aug 4];51(21):2040–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498958

121. Kalter-Leibovici O, Wainstein J, Ziv A, Harman-Bohem I, Murad H, Raz I. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. Diabetes Care [Internet]. 2005 Jul [cited 2014 Aug 4];28(7):1739–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983328

122. McCulloch DK. Erectile dysfunction in diabetes mellitus [Internet]. UpToDate; Available from: www.uptodate.com

123. López M CM, Heredia V ME, González H R, Rosales P E. [Erectile dysfunction among diabetic patients]. Rev Med Chil [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2013 Dec [cited 2014 Aug 4];141(12):1555–9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

124. Castelo Elías-Calles L. Disfunción sexual eréctil y diabetes mellitus: aspectos etiopatogénicos. Rev Cuba endocrinol [Internet]. [cited 2014 Aug 4];14(2). Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_2_03/end07203.htm

125. Wessells H, Penson DF, Cleary P, Rutledge BN, Lachin JM, McVary KT, et al. Effect of intensive glycemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes. J Urol [Internet]. 2011 May [cited 2014 Aug 4];185(5):1828–34. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3220602&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

126. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Aug 4];(1):CD002187. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253475

127. McCulloch DK, Hosking DJ, Tobert A. A pragmatic approach to sexual dysfunction in diabetic men: psychosexual counselling. Diabet Med [Internet]. [cited 2014 Aug 4];3(5):485–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2951205

128. Carson CC. Erectile dysfunction: evaluation and new treatment options. Psychosom Med [Internet]. [cited 2014 Aug 4];66(5):664–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385689

129. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot

examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Jul 29];31(8):1679–85. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2494620&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

130. Cheer K, Shearman C, Jude EB. Managing complications of the diabetic foot. BMJ [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Aug 4];339:b4905. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955124

131. De Oliveira J, Milech A, editors. Diabetes Mellitus - Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004.

132. Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E, Shields NN. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. Foot Ankle Int [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Aug 4];26(1):113–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15680122

133. Preventive Foot Care in People With Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2014 Aug 4];26(90001):78S–79. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl_1/s78.full

134. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA da, Canani LH, Santos KG dos, et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. Rev Assoc Med Bras [Internet]. Associação Médica Brasileira; 2004 Sep [cited 2014 Aug 4];50(3):263–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302004000300031&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

135. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013 Oct;101(4 Suppl 1):1–20.

136. Vinik A, Flemmer M. Diabetes and macrovascular disease. J Diabetes Complications [Internet]. [cited 2014 Aug 4];16(3):235–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015194

137. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 Aug 2];29(8):1963–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873813

138. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1985 Nov [cited 2014 Aug 5];61(5):917–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4044780

139. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes Care [Internet]. 1994 Jan [cited 2014 Aug 5];17(1):30–6. Available from: http://www.

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112186

140. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ [Internet]. 1995 Jan 14 [cited 2014 Aug 5];310(6972):83–8. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2548496&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

141. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Serdula M, et al. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. Am J Med [Internet]. 2004 Nov 15 [cited 2014 Aug 5];117(10):762–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541326

142. Uusitupa M, Laitinen J, Siitonen O, Vanninen E, Pyörälä K. The maintenance of improved metabolic control after intensified diet therapy in recent type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 1993 Mar [cited 2014 Aug 5];19(3):227–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319521

143. McCulloch DK. Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus [Internet]. UpToDate; Available from: www.uptodate.com

144. Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes Care [Internet]. 1992 Nov [cited 2014 Aug 5];15(11):1800–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468318

145. Egan AM, Mahmood WAW, Fenton R, Redziniak N, Kyaw Tun T, Sreenan S, et al. Barriers to exercise in obese patients with type 2 diabetes. QJM [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Aug 5];106(7):635–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525164

146. Surwit RS, van Tilburg MAL, Zucker N, McCaskill CC, Parekh P, Feinglos MN, et al. Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2002 Jan [cited 2014 Aug 5];25(1):30–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11772897

147. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Lancet [Internet]. 2004 May 15 [cited 2014 Jul 21];363(9421):1589–97. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145632

148. Williams JW, Katon W, Lin EHB, Nöel PH, Worchel J, Cornell J, et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. Ann Intern Med [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2014 Aug 5];140(12):1015–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197019

149. De Lima Osório F, Vilela Mendes A, Crippa JA, Loureiro SR. Study of the discriminative validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a sample of Brazilian women in the context of primary health care. Perspect Psychiatr

Care. 2009 Jul;45(3):216–27.

150. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual de Nutrição Profissional da Saúde. Rio de Janeiro: SBD; 2009.

151. Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L, Raynor H, Miller GD, Mobley C, et al. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial: baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. J Am Diet Assoc [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Sep 3];109(8):1367–75. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2804253&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

152. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP, et al. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. Diabetes Care [Internet]. 2002 Aug [cited 2014 Sep 3];25(8):1283–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145222

153. UpToDate [Internet]. [cited 2014 Aug 15]. Available from: www.uptodate.com

154. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med [Internet]. 2005 Mar 15 [cited 2014 Sep 3];142(6):403–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767618

155. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2014 Sep 3];151(5):306–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19721018

156. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual Oficial de Contagem de Carboidratos para as Pessoas com Diabetes. Rio de Janeiro: SBD; 2009.

157. Nuttall FQ. Carbohydrate and dietary management of individuals with insulin-requiring diabetes. Diabetes Care [Internet]. 1993 Jul [cited 2014 Sep 3];16(7):1039–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8359099

158. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american diabetes association. Diabetes Care [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Sep 3];27(9):2266–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333500

159. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr [Internet]. 1981 Mar [cited 2014 Aug 6];34(3):362–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6259925

160. Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM. Comparison of plasma glucose and insulin responses to mixed meals of high-, intermediate-, and low-glycemic potential. Diabetes Care [Internet]. 1988 Apr [cited 2014 Sep 3];11(4):323–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3042308

161. Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM. Glycemic effects of carbohydrates: a different perspective. Diabetes Care [Internet]. [cited 2014 Sep 3];9(6):641–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3803155

162. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Aug 26];30 Suppl 1:S48–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192379

163. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care [Internet]. 2003 Aug [cited 2014 Sep 3];26(8):2261–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882846

164. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Sep 3];(1):CD006296. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160276

165. Jenkins DJA, Kendall CWC, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. JAMA [Internet]. 2008 Dec 17 [cited 2014 Sep 3];300(23):2742–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088352

166. NHS. A guide to sugar and sweeteners for people with diabetes. NHS foundation Trust; 2013.

167. Abiad. Adoçantes [Internet]. [cited 2014 Aug 5]. Available from: http://www.abiad.org.br/

168. SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. Available from: http://www.diabetes.org.br/

169. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. BMJ [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2014 Jul 11];346(jan15_3):e7492. Available from: http://www.bmj.com/content/346/bmj.e7492

170. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Jul 10];33(11):2477–83. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2963518&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

171. American Diabetes Association [Internet]. Available from: http://www.diabetes.org/

172. Joslin Diabetes Center [Internet]. Available from: http://www.joslin.org/

173. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP, Boyd AE, González G, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. Science [Internet]. 1995 Apr 21 [cited 2014 Aug 5];268(5209):423–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716547

174. Kobayashi T, Itoh T, Kosaka K, Sato K, Tsuji K. Time course of islet cell antibodies and beta-cell function in non-insulin-dependent stage of type I diabetes. Diabetes [Internet]. 1987 Apr [cited 2014 Aug

5];36(4):510–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3545950

175. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med [Internet]. 1997 Apr 28 [cited 2014 Aug 5];157(8):836–48. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129543

176. Koski RR. Oral Antidiabetic Agents: A Comparative Review. J Pharm Pract [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2014 Aug 5];17(1):39–48. Available from: http://jpp.sagepub.com/content/17/1/39.short

177. Bell DSH. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. Clin Ther [Internet]. 2004 Nov [cited 2014 Aug 5];26(11):1714–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639686

178. Rytter L, Troelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. Diabetes Care [Internet]. [cited 2014 Aug 5];8(3):230–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4006657

179. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1999 Jan [cited 2014 Aug 5];33(1):119–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9935017

180. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. CMAJ [Internet]. 2006 Jan 17 [cited 2014 Aug 5];174(2):169–74. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1329454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

181. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Aug 2];32(15):1900–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471135

182. Sheehan MT. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. Clin Med Res [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Aug 5];1(3):189–200. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1069045&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

183. Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. CMAJ [Internet]. 2005 Jan 18 [cited 2014 Aug 5];172(2):213–26. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=543986&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

184. Micromedex [Internet]. [cited 2014 Aug 1]. Available from: www.micromedexsolutions.com

185. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care [Internet]. 1999 Jun [cited 2014 Aug 5];22(6):960–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10372249

186. Gomes M de B. [Glitazones and the metabolic syndrome: mechanism of action, pathophysiology and therapeutic indications]. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Aug 5];50(2):271–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767293

187. Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Educ [Internet]. [cited 2014 Aug 5];32(6):869–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102154

188. Gomes M de B. [Glitazones and the metabolic syndrome: mechanism of action, pathophysiology and therapeutic indications]. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Aug 5];50(2):271–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767293

189. Chacra AR, Davidson JA, Diaz J, Escalante-Pulido M, Litwak LE, Mestman JH, et al. An algorithm for the treatment of type 2 diabetes in Latin America. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Aug 5];7(2):148–60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15715888

190. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med [Internet]. 2007 Jun 14 [cited 2014 Jul 11];356(24):2457–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517853

191. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med [Internet]. 1996 Feb 29 [cited 2014 Aug 6];334(9):574–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569826

192. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Jul 12];32(1):193–203. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2606813&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

193. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. J Clin Invest [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Aug 6];120(7):2355–69. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2898585&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

194. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo S-H, Bardeesy N, Depinho RA, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. Science [Internet]. 2005 Dec 9 [cited 2014 Aug 6];310(5754):1642–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3074427&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

195. Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinilkunnil T, Chen Z-P, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. Nat Med [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Jul 16];19(12):1649–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185692

196. Shaw RJ. Metformin trims fats to restore insulin sensitivity. Nat Med [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Aug 6];19(12):1570–2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309653

197. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest [Internet]. 2001 Oct [cited 2014 Aug 5];108(8):1167–74. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=209533&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

198. Fryer LGD, Parbu-Patel A, Carling D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. J Biol Chem [Internet]. 2002 Jul 12 [cited 2014 Jul 22];277(28):25226–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11994296

199. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. Diabetes [Internet]. 2002 Aug [cited 2014 Aug 6];51(8):2420–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145153

200. Hermann LS, Scherstén B, Bitzén PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. Diabetes Care [Internet]. 1994 Oct [cited 2014 Aug 5];17(10):1100–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821128

201. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care [Internet]. 1992 Jun [cited 2014 Aug 6];15(6):755–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1600835

202. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Aug 6];(3):CD002966. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034881

203. Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Educ [Internet]. [cited 2014 Aug 5];32(6):869–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102154

204. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Jul 25];88(7):3082–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843147

205. Parkes DG, Pittner R, Jodka C, Smith P, Young A. Insulinotropic actions of exendin-4 and glucagon-like peptide-1 in vivo and in vitro. Metabolism [Internet]. 2001 May [cited 2014 Aug 6];50(5):583–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319721

206. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002 Mar [cited 2014 Aug 6];87(3):1282–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11889200

207. Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, Kim DD, Baron AD. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. [cited 2014 Aug 6];20(5):411–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15343588

208. Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, Agersø H, Jensen LB, Rolan P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. Diabetes Care [Internet]. 2002 Aug [cited 2014 Aug 6];25(8):1398–404. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145241

209. Liraglutide (Victoza) for type 2 diabetes. Med Lett Drugs Ther [Internet]. 2010 Apr 5 [cited 2014 Aug 6];52(1335):25–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20360660

210. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet [Internet]. 2010 Apr 24 [cited 2014 Jul 28];375(9724):1447–56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20417856

211. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet [Internet]. 2009 Mar 7 [cited 2014 Jul 29];373(9662):473–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819705

212. Demuth H-U, McIntosh CHS, Pederson RA. Type 2 diabetes--therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. Biochim Biophys Acta [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2014 Aug 6];1751(1):33–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978877

213. Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Oct;15(4):298–308.

214. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA [Internet]. 2007 Jul 11 [cited 2014 Jul 29];298(2):194–206. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622601

215. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Aug 6];(2):CD006739. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425967

216. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche C V, Sandhu-Minhas JK, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. BMJ [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 6];346:f2267. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3635468&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

217. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care [Internet]. 2010 Nov [cited

2014 Aug 2];33(11):2349–54. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2963493&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

218. Singh S, Chang H-Y, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med [Internet]. 2013 May 8 [cited 2014 Jul 31];173(7):534–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440284

219. McCulloch DK. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [Internet]. UpToDate; Available from: www.uptodate.com

220. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Aug 9];15(4):372–82. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3593184&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

221. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 11];2(5). Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3488745&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

222. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 10];11:43. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3606470&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

223. McCulloch DK. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus [Internet]. UpToDate; Available from: www.uptodate.com

224. Koda-Kimble M, Young L, Kradjan W, Guglielmo B. Manual de terapêutica aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2005.

225. Aragón AA, Oliván PB, Manzano AP, Lucas MT. Las nuevas insulinas: Revisión. Inf Ter del Sist Nac Salud. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.; 2004;28(2):41–9.

226. Girish C, Manikandan S, Jayanthi M. Newer insulin analogues and inhaled insulin. Indian J Med Sci [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Aug 7];60(3):117–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569928

227. Green G, Harris I, Lin G, Moylan K. The Washington Manual. Manual de Terapêutica Clínica. 31st ed. The Washington Manual. Manual de Terapêutica Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2005.

228. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund P-O, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharm Res [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Aug 2];29(8):2104–14. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3399081&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

229. Torjesen I. FDA raises concerns about ultra-long acting insulins given green light in Europe and Japan. BMJ [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Aug 7];345:e7323. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112064

230. Insulina Inalatória Afrezza: uma nova perspectiva? [Internet]. Farmacêutico Clínico. Available from: http://www.farmaceuticoclinico.com.br/groups/view/4/topic_id:853

231. Campbell RK, White JR. Insulin therapy in type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc (Wash) [Internet]. [cited 2014 Aug 7];42(4):602–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150359

232. Fuchs F, Wannmacher L. Farmacologia Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2010.

233. Minelli L, Nonino AB, Salmazo JC, Neme L, Marcondes M. Diabetes mellitus e afecções cutâneas. An Bras Dermatol [Internet]. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2003 Dec [cited 2014 Aug 7];78(6):735–47. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962003000600010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

234. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: U.K. prospective diabetes study 61. Diabetes Care [Internet]. 2002 Aug [cited 2014 Aug 7];25(8):1410–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145243

235. Bennett WL, Odelola OA, Wilson LM, Bolen S, Selvaraj S, Robinson KA, et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Jan 3 [cited 2014 Aug 7];156(1 Pt 1):27–36. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22213492

236. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Aug 7];51(1):8–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18026926

237. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Jul 10];35(6):1364–79. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3357214&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

238. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. Am J Med [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Aug 7];125(3):302.e1–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22340932

239. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012

Jun;55(6):1577–96.

240. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2005 Dec 22 [cited 2014 Jul 10];353(25):2643–53. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2637991&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

241. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2008 Jun 12 [cited 2014 Jul 10];358(24):2560–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539916

242. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2008 Jun 12 [cited 2014 Jul 10];358(24):2545–59. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539917

243. Esclarecimentos quanto à metodologia utilizada nos monitores de glicemia capilar (glicosímetros) e erros mais frequentes na prática clínica [Internet]. Sociedade Brasileira de Diabetes; Available from: http://www.diabetes.org.br/

244. Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, Brauer P, et al. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. CMAJ [Internet]. 2012 Oct 16 [cited 2014 Aug 5];184(15):1687–96. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3478353&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

245. Screening for Type 2 Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2014 Aug 5];27(90001):11S–14. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s11.full

246. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med [Internet]. 2008 Jun 3 [cited 2014 Aug 5];148(11):846–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519930

247. Georg AE, Duncan BB, Toscano CM, Schmidt MI, Mengue S, Duarte C, et al. Análise econômica de programa para rastreamento do diabetes mellitus no Brasil. Rev Saude Publica [Internet]. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2005 Jun [cited 2014 Aug 5];39(3):452–60. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102005000300017&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

248. Krass I, Mitchell B, Clarke P, Brillant M, Dienaar R, Hughes J, et al. Pharmacy diabetes care program: analysis of two screening methods for undiagnosed type 2 diabetes in Australian community pharmacy. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Aug 5];75(3):339–47. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884811

249. Hersberger KE, Botomino A, Mancini M, Bruppacher R. Sequential screening for diabetes--evaluation of a campaign in Swiss community pharmacies. Pharm World Sci [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Aug 5];28(3):171–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17004016

250. Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, Bornstein SR, Schwarz PE. A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. Horm Metab Res. 2007 Sep;39(9):677-82.

251. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Ahmed AT, Schmittdiel JA, Selby J V. New prescription medication gaps: a comprehensive measure of adherence to new prescriptions. Health Serv Res. Health Research & Educational Trust; 2009 Oct;44(5 Pt 1):1640–61.

252. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. J Gen Intern Med [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Aug 6];25(4):284–90. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2842539&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

253. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. Clin Ther [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Aug 8];33(1):74–109. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397776

254. Senst B, Achusim L, Genest R, Cosentino L, Ford C, Little J, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. Am Soc Heal Pharm. 2001;58(12):1126–32.

255. Close EJ, Wiles PG, Lockton JA, Walmsley D, Oldham J, Wales JK. The degree of day-to-day variation in food intake in diabetic patients. Diabet Med [Internet]. 1993 Jul [cited 2014 Sep 3];10(6):514–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8365086

256. Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Garduño-Espinosa J, González-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. Salud Publica Mex [Internet]. [cited 2014 Sep 3];45(3):191–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12870420

257. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487–97.

258. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Jul 24];43(6):521–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908846

259. Graz B, Dicko M, Willcox ML, Lambert B, Falquet J, Forster M, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. Malar J [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Aug 1];7:242. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2605470&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

ABRAFARMA

Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias